

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019\_116 Esketamin  
(Spravato) - behandling ved  
behandlingsresistent depresjon

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

16-11-2020

## FORORD

---

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Spravato (esketamin). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Spravato i henhold til bestilling (ID2019\_116: Esketamin (Spravato) - Behandling ved behandlingsresistent depresjon), og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag.

*Legemiddelverket mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyse.*

*Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som vi vurderer mest sannsynlig. Legemiddelverket har valgt å presentere resultater fra en eksplorativ analyse heller enn å ikke presentere resultater. Begrepet «eksplorativ analyse» brukes til å fremheve høyere enn vanligvis akseptert usikkerhet i resultatene. Dette er analyser av mer undersøkende art, der en ser på hva resultatene blir med foreliggende forutsetninger. Legemiddelverket understreker at resultatene må tolkes med varsomhet. Legemiddelverkets alvorlighetsberegninger samt estimerte budsjettkonsekvenser må også anses som eksplorative analyser og tolkes med tilsvarende varsomhet.*

*På grunn av særskilt høy usikkerhet i de eksplorative analysene mener Legemiddelverket at resultatene i denne metodevurderingen må tolkes i nær sammenheng med hvordan Meld. St. 34 (prioriteringsmeldingen) omtaler at skjønnsmessige vurderinger skal inngå i totalvurderingen av et tiltak. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet.*

### Bakgrunn

Spravato er et legemiddel til behandling av behandlingsresistent depresjon. Det gis som nesespray, i tillegg til orale antidepressiva (AD). Behandling med esketamin er assosiert med økt risiko for misbruk. På grunn av dette er det satt krav til at behandlingen skal gis under overvåkning av helsepersonell. Den generelle kliniske effekten ved behandling av behandlingsresistente depresjoner er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 2800 (920-4700) pasienter er antatt å være aktuelle for behandling med Spravato hvert år i Norge.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av Spravato er dokumentert i de kliniske studiene TRANSFORM-2 og -3 (akutt fase) og SUSTAIN-1 (vedlikeholdsfasen) hvor Spravato + orale antidepressiva (AD) er sammenlignet med placebo + orale AD. Legemiddelverket mener at effekten i den akutte fasen er tilstrekkelig godt dokumentert i en RCT, men SUSTAIN-1 har mange begrensninger. Derfor er Legemiddelverket usikker på i hvilken grad effekten av Spravato, som vist i de kliniske studiene, er representative for norsk klinisk praksis. Flere av eksklusjonskriteriene i studiene er også vanlige komorbiditeter hos pasienter med depresjon. Det er derfor stor sannsynlighet for at pasienter i norsk klinisk praksis vil være sykere enn pasientene i studiene.

Orale AD i de innsendte kliniske TRANSFORM- og SUSTAIN-studiene var enten sertralin, escitalopram, venlafaksin eller mest brukt duloksetin (i tillegg til placebo). I tillegg kan pasienter få psykoterapi, men det er ikke klart hvor mange som gjorde det. I norsk klinisk praksis brukes duloksetin ikke. I tillegg brukes en kombinasjon av flere legemidler, strukturert psykologisk behandling samt elektrokonvulsiv behandling (ECT) i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket gjør oppmerksom på at effekten av dagens behandling i norsk klinisk praksis sannsynligvis er bedre enn den som ligger til grunn i modellen/studiene, noe som seg selv kan gi en for stor mereffekt Spravato sammenliknet med dagens behandling.

### **Alvorlighet og helsetap**

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at pasienter med behandlingsresistent depresjon for den aktuelle populasjonen behandlet med orale AD har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 6,2-12,6 QALY. Beregningene må anses som eksplorative analyser og resultatene må tolkes med varsomhet.

### **Kostnadseffektivitet**

I en eksplorative analyse, med dagens legemiddelpriser (apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) eks mva) er merkostnad for Spravato i tillegg til orale AD sammenliknet med orale AD alene:

Ca. 740 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) Dersom man inkluderer reise- og tidskostnader forbundet med behandling med Spravato øker kostnad per QALY til ca. 815 000 NOK/QALY.

Punkttestimatene er meget usikre og det er utført en rekke sensitivitets- og scenarionalyser. Følgende parametre påvirker resultatet av analysen i stor grad:

- Legemiddelkostnaden for Spravato
- Klinisk effekt av Spravato
- Klinisk effekt av orale AD
- Behandlingsvarighet med Spravato
- Kostnader ved administrasjon og overvåkning med Spravato
- Helsetjenestekostnader
- Nyttevekter

Bortsett fra legemiddelprisen for Spravato er det stor usikkerhet om verdiene som benyttes i alle disse parametrene er representative for klinisk praksis i Norge. Legemiddelverket mener også ressursbruk relatert til reise- og tidskostnader ved behandling med esketamin sammenliknet med orale AD bør tas hensyn til i den helseøkonomiske analysen.

**Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk Spravato til behandling av behandlingsresistent depresjon vil være om lag 465 (150-780) millioner NOK per år i år fem når legemiddelpriser er basert på AUP inkl mva . De totale budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenesten er beregnet til ca. 630 (205-1 050) millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og må i denne saken anses som eksplorative. I tillegg er enkelte av enhetskostnadene som inngår budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenestens totale budsjett er i stor grad basert på kostnadsdata fra Sverige. Resultatene må derfor tolkes med varsomhet.

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Spravato (esketamin). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Spravato i henhold til bestilling (ID2019\_116: Esketamin (Spravato) - Behandling ved behandlingsresistent depresjon), og godkjent preparatomtale. Spravato gis som nesenspray, i tillegg til orale antidepressiva (AD). Behandling med esketamin er assosiert med økt risiko for misbruk. På grunn av dette er det satt krav til at behandlingen skal gis under overvåking av helsepersonell. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag.

*Legemiddelverket mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyse.*

*Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som vi vurderer mest sannsynlig. Legemiddelverket har valgt å presentere resultater fra en eksplorativ analyse heller enn å ikke presentere resultater. Begrepet «eksplorativ analyse» brukes til å fremheve høyere enn vanligvis akseptert usikkerhet i resultatene. Dette er analyser av mer undersøkende art, der en ser på hva resultatene blir med foreliggende forutsetninger. Legemiddelverket understreker at resultatene må tolkes med varsomhet. Legemiddelverkets alvorlighetsberegninger samt estimerte budsjettkonsekvenser må også anses som eksplorative analyser og tolkes med tilsvarende varsomhet.*

*På grunn av særskilt høy usikkerhet i de eksplorative analysene mener Legemiddelverket at resultatene i denne metodevurderingen må tolkes i nær sammenheng med hvordan Meld. St. 34 (prioriteringsmeldingen) omtaler at skjønnsmessige vurderinger skal inngå i totalvurderingen av et tiltak. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet.*

### Pasientgrunnlag i Norge

Om lag 2800 (920-4700) pasienter er antatt å være aktuelle for behandling med Spravato hvert år i Norge. Anslaget er meget usikkert og Legemiddelverket har derfor valgt å også presentere pasientgrunnlaget som et intervall.

### Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at pasienter med behandlingsresistent depresjon for den aktuelle populasjonen behandlet med orale AD har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 6,2-12,6 QALY. Beregningene må anses som eksplorative analyser og resultatene må tolkes med varsomhet.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Flere av eksklusjonskriteriene i studiene på esketamin er vanlige komorbiditeter hos pasienter med depresjon. Det er derfor stor sannsynlighet for at pasienter i norsk klinisk praksis vil være sykere enn pasientene i studiene. Dette gjør det vanskelig å overføre studieresultatene til forventet effekt i norsk klinisk praksis.

Innsendt klinisk dokumentasjon for akuttfasen består av TRANSFORM-2 og -3. For vedlikeholdsfasen er dokumentasjonen basert på SUSTAIN-1. I disse studiene var esketamin i kombinasjon med orale AD sammenlignet med placebo + orale AD.

Det primære utfallsmålet i TRANSFORM-2 var endring i Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) score fra baseline til dag 28. Andelen som oppnådde respons (forhåndsdefinert som  $\geq 50$  % bedring i MADRS score fra baseline) var hhv. 69 % og 52 % for intervensjons- og komparatorarmen. Andelen som oppnådde remisjon (definert som MADRS score  $\leq 12$ ) var hhv. 52 % og 31 %. Det primære utfallsmålet i TRANSFORM-3, endring i MADRS score fra baseline til dag 28, oppnådde ikke statistisk signifikans mellom intervensjons- og komparatorarmen.

SUSTAIN-1 var en hendelsesdrevet studie der man så på tid til tilbakefall hos pasienter som oppnådde enten respons eller remisjon. Blant pasienter som oppnådde stabil remisjon etter behandling med esketamin + orale AD, reduserte fortsatt behandling med esketamin + orale AD risikoen for tilbakefall med 51% i forhold til de som etterhvert fikk behandling med placebo + orale AD. Blant pasienter som oppnådde stabil respons etter behandling med esketamin + orale AD, reduserte fortsatt behandling med esketamin + orale AD risikoen for tilbakefall med 70% i forhold til de som etterhvert fikk behandling med placebo + orale AD. Det største problemet med komparatorarmen er at pasientene fikk esketamin ved induksjon, noe som ikke er representativt for dagens standardbehandling. Mangel på reell blinding av studien var et annet sentralt spørsmål. Dessuten ble andelen pasienter med stabil respons og remisjon sannsynligvis overvurdert i SUSTAIN-1. Til tross for begrensningene, og på grunn av mangelen på en bedre kilde til komparatordataene, brukte Legemiddelverket disse dataene i modellen. Den relative effekten er imidlertid svært usikker. Pasientene i komparatorarmen i modellen er sannsynligvis også underbehandlet i forhold til norsk klinisk praksis der kombinasjonsbehandling med flere legemidler, strukturell psykologisk behandling samt eventuell ECT er aktuelle behandlingsalternativer.

Janssen valgte å bruke STAR \* D-studie som kilde til effektdata for komparatorarmen i vedlikeholdsfasen. Legemiddelverket kunne ikke akseptere bruken av eksterne data. Det var forskjeller i pasientkarakteristikk mellom STAR \* D og SUSTAIN-1. Remisjon i STAR \* D hadde en strengere definisjon enn i SUSTAIN-1. I tillegg ble ulike verktøy brukt i STAR \* D og esketamin klinisk program for å måle responsen.

### **Sikkerhet**

Modellen inkluderer bivirkninger opplevd av  $\geq 5$  % av pasientene i enten intervensjons- eller komparatorarmen i TRANSFORM2. De mest rapporterte bivirkningene ( $\geq 10$  %) fra TRANSFORM 2

inkluderte dissosiasjon, kvalme, vertigo, dysgeusia, svimmelhet, hodepine, søvnighet, uklart syn, parestesi og angst.

*Effekt og sikkerhet er dokumentert i de kliniske studiene, men det er stor usikkerhet om resultatene fra studiene er representative for norsk klinisk praksis. Usikkerheten er så stor at Legemiddelverket ikke har funnet grunnlag for å utarbeide en egen hovedanalyse. Vi presenterer kun resultater fra en eksplorativ analyse.*

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Endringer av forutsetninger i den eksplorative analysen sammenlignet med analysen til Janssen er vist i tabellen under.

Forutsetning	Basecase analysen til Janssen	Eksplorativ analyse	Begrunnelse	IKER ved maks AUP (+/- absolutt endring fra basecase)
<b>IKER i basecase analysen til Janssen som inkluderer pasienter over 65 år</b>				<b>165 238 NOK/QALY</b>
Andel pasienter over 65 år	12,8 %	22,7 %	Kap 3.4.1	+11 000
Placeboeffekt	Justert for antall visitter	Ujustert	Kap 3.4.1	+128 000
Effekt i komparatorarmen etter akutt fase	Basert på Star D-studien	Basert på Sustain-1-studien	Kap 3.4.1	-19 000
Dødelighet	Overlevelsesgevinst ved behandling med esketamin. Lik bakgrunnsdødelighet for pasienter med depresjon som for den generelle befolkningen	Ingen overlevelsesgevinst med esketamin. Bakgrunnsdødelighet justert for overdødelighet hos pasienter med depresjon med HR=1,52	Kap 3.4.1	-1 000
Kostnad for administrasjon og overvåkning med esketamin per pasient	412,50 NOK	3 700 NOK	Kap 4.1.2	+226 000
Legemiddelpris per neseppray med esketamin (eks mva)	2 095,97 NOK	2 114,96 NOK	Kap 4.1.2	+3 000
Pasienter som avslutter behandling med esketamin	70% av pasientene avslutter behandling umiddelbart etter 36 uker i remisjon. 99% av pasientene har avsluttet behandling med esketamin etter 2 år	Ingen pasienter avslutter behandlingen umiddelbart etter 36 uker i remisjon, men jevn seponering til at 20% av pasientene står på behandling med esketamin etter 2 år	Kap 4.1.2	+102 000
HRQoL ved bivirkninger	Ikke fanget opp i de kliniske studiene	Fanget opp i de kliniske studiene	Kap 3.4.3	Tilnærmet 0 (-66)



Resultatene fra den eksplorative analyse er følgende:

Tabell1: Resultater fra den eksplorative analysen per pasient. Basert på AUP uten mva. Diskonterte tall.

	<b>Esketamin + orale AD</b>	<b>Orale AD alene</b>	<b>Differanse</b>
<b>Totale kostnader</b>	<b>637 949</b>	<b>465 533</b>	<b>172 416</b>
<i>Legemiddelkostnader</i>	151 503	14 835	136 668
<i>Administrasjonskostnader</i>	93 464	0	93 464
<i>Helsetjenestekostnader</i>	392 348	450 491	-58 143
<i>Bivirkningskostnader</i>	634	208	426
<b>Totale QALY</b>	<b>2,531</b>	<b>2,297</b>	<b>0,234</b>
Totale leveår	4,484	4,484	0
Merkostnad per vunnet QALY	737 592		
Merkostnad per vunnet leveår	n/a		

Merkostnad for esketamin som tilleggsbehandling til orale AD sammenliknet med orale AD alene er:

- Ca. 740 000 NOK per vunnet QALY med dagens legemiddelpriser (maks AUP, eks mva). Dersom man inkluderer reise- og tidskostnader forbundet med behandling med esketamin øker kostnad per QALY til ca. 815 000 NOK/QALY.
- Merkostnad per vunnet leveår kan ikke beregnes i Legemiddelverkets eksplorative analyse da det er lagt til grunn lik dødelighet i behandlingsarmene.

### **Budsjettkonsekvenser**

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med esketamin + orale AD, vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 465 (150-780) millioner NOK i det femte budsjettåret når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP inkl mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og må anses som eksplorative i denne saken.

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med esketamin + orale AD, vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 630 (205-1 050) millioner NOK i det femte budsjettåret når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP inkl mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede. I tillegg er enhetskostnadene som inngår budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenestens totale budsjett er i stor grad basert på kostnadsdata fra Sverige. Budsjettberegningene må anses som eksplorative, og resultatene må derfor tolkes med varsomhet.

**Legemiddelverkets vurdering**

Det er stor usikkerhet knyttet til langtidseffektene av behandling med esketamin, og om den kliniske effekten som er vist i studiene er representativ for norsk klinisk praksis. Det er også stor usikkerhet knyttet til følgende momenter:

- Ressursbruk relatert til helsetjenestekostnader
- Ressursbruk relatert til administrasjon og overvåkning av behandling med esketamin
- Antall pasienter som kan behandles med esketamin samtidig
- Behandlingslengde med esketamin i klinisk praksis
- Nyttevekter i den helseøkonomiske modellen
- Alvorlighetsberegningene
- Budsjettkonsekvenser

Endringer i disse parametrene trekker kostnad per QALY i den eksplorative analysen i forskjellige retninger, og Legemiddelverket vil ikke spekulere i sannsynligheten for om den totale effekten av disse usikkerhetsmomentene vil øke eller redusere kostnad per QALY i Legemiddelverkets analyse.

På bakgrunn av de ovennevnte usikkerhetsmomentene mener Legemiddelverket at det er stor usikkerhet knyttet til i hvilken grad den helseøkonomiske modellen er egnet som beslutningsgrunnlag i den aktuelle metodevurderingen. Legemiddelverket har likevel valgt å presentere resultatene fra kostnad per QALY analysen, men anser analysene som er presentert som eksplorative analyser, og at resultatene derfor må tolkes med varsomhet. Kostnad per QALY er estimert til ca. 740 000 NOK/QALY i Legemiddelverkets eksplorative analyse. Legemiddelverket mener imidlertid at reise- og tidskostnader forbundet med behandling bør inkluderes i den helseøkonomiske analysen. Dersom dette inkluderes i den eksplorative analysen blir kostnad per QALY ca. 815 000 NOK/QALY.

## INNHALDFORTEGNELSE

---

FORORD .....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	6
INNHALDFORTEGNELSE.....	11
LOGG.....	13
ORDLISTE.....	14
1 BAKGRUNN .....	15
1.1 PROBLEMSTILLING.....	15
1.2 LEGEMIDDELVERKETS SVAR PÅ PROBLEMSTILLINGEN .....	15
1.3 MODERAT TIL ALVORLIG BEHANDLINGSRESISTENT DEPRESJON .....	16
1.4 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	16
1.5 BEHANDLING AV MODERAT ELLER ALVORLIG BEHANDLINGSRESISTENT DEPRESJON.....	17
1.5.1 <i>Behandling med esketamin neseppray .....</i>	17
1.5.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....</i>	18
1.5.3 <i>Komparator.....</i>	19
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....	20
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	21
3 PICO.....	31
3.1 PASIENTPOPULASJON.....	31
3.2 INTERVENSJON.....	36
3.3 KOMPARATOR .....	37
3.4 UTFALLSMÅL.....	39
3.4.1 <i>Effekt.....</i>	39
3.4.2 <i>Bivirkninger.....</i>	53
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap .....</i>	54
4 ØKONOMISK ANALYSE .....	57
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER.....	57

4.1.1	Analyseperspektiv.....	60
4.1.2	Kostnader (input data).....	60
4.2	RESULTATER .....	73
4.2.1	Firmaets base caseanalyse .....	73
4.2.2	Eksplorativ analyse.....	74
4.2.3	Sensitivitets- og scenarioanalyser.....	76
4.2.4	Legemiddelverkets vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio .....	82
5	BUDSJETTKONSEKVENSER .....	82
6	OPPSUMMERING.....	83
	REFERANSER.....	88
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER.....	91
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER .....	96
	A.1 Budsjettkonsekvenser .....	96
	A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling.....	96
	A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient .....	98
	6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten .....	99
	6.1.2 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten.....	99
	A.2.2 Estimat av utgifter etter kostnadskomponent.....	100
	A.2.3 Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten .....	102
	APPENDIKS 3: OVERGANGSSANNSYNLIGHETER, SEPONERING OG DØDELIGHET.....	103
	APPENDIKS 4: VURDERING AV VEDVARENDE NYTTEVEKTER UTOVER AKUTT FASE .....	114
	VEDLEGG: KOMMENTARER FRA JANSSEN-CILAG.....	117

**LOGG**

<b>Bestilling:</b>	ID2019_116 Esketamin (Spravato) – behandling ved behandlingsresistent depresjon
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Janssen-Cilag AS
<b>Preparat:</b>	Spravato
<b>Virkestoff:</b>	Esketamin
<b>Indikasjon:</b>	Spravato, i kombinasjon med et SSRI eller SNRI, er indisert til voksne med behandlingsresistent klinisk depresjon som ikke har respondert på minst to forskjellige behandlinger med antidepressiver i den pågående moderate til alvorlige depressive episoden
<b>ATC-nr:</b>	N06AX27
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	19-12-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02-03-2020
Klinikere kontaktet for første gang	14-05-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	27-02-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	07-05-2020, 08-06-2020, 15-06-2020, 19-08-2020, 01-10-2020, 26-10-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	28-05-2020, 15-06-2020, 13-07-2020, 27-08-2020, 08-10-2020, 04-11-2020
Rapport ferdigstilt:	16-11-2020
Saksbehandlingstid:	249 dager hvorav 80 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 179 dager.
Saksutredere:	Ania Urbaniak Kristian Samdal Leung Ming Yu
Kliniske eksperter:	Ole Andreassen, Helse Sør-Øst Torkel Harbo, Helse Vest
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

## ORDLISTE

---

AD	Antidepressiva
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
ECT	Elektrokonvulsiv behandling
HAM-D, HRSD	Hamilton Rating Scale for Depression
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
HUNT	Helseundersøkelsen i Trøndelag
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
MADRS	Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
LY	Leveår
KAT	Kognitiv atferdsterapi
KM	Kaplan-Meier
MDE	Alvorlig depressiv episode (Major Depressive Episode)
MVA	Merverdiavgift
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOK	Norske kroner
QALY	Kvalitetsjustert leveår
QIDS	Quick Inventory of Depressive Symptomology-Self Report
SSRI	Selektiv serotonin-reopptaksinhibitor
SNRI	Serotonin- og noradrenalin-reopptaksinhibitor
TLV	Tandvårds- och Läkemedlesförmånsverket
TRD	Behandlingsresistent depresjon

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk for esketamin (Spravato) nespray til behandling av behandlingsresistent depresjon versus dagens standardbehandling. Ifølge preparatomtalen skal esketamin nespray brukes i kombinasjon med et SSRI<sup>1</sup> eller SNRI<sup>2</sup>, hos voksne med behandlingsresistent klinisk depresjon og som ikke har respondert på minst to forskjellige behandlinger med antidepressiver i den pågående moderate til alvorlige depressive episoden.

Metodevurderingen er basert på innsendt dokumentasjon og helseøkonomisk modell fra Janssen-Cilag AS (heretter Janssen).

## 1.2 LEGEMIDDELVERKETS SVAR PÅ PROBLEMSTILLINGEN

Legemiddelverket mener det er meget stor usikkerhet knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for den innsendte helseøkonomiske analysen. Usikkerheten er særlig relatert til om den kliniske effekten som er vist i studiene på esketamin er representativ for norsk klinisk praksis og effekten av langtidsbehandling med esketamin. Det er også meget stor usikkerhet knyttet til følgende momenter i den helseøkonomiske analysen:

- Ressursbruk relatert til helsetjenestekostnader
- Ressursbruk relatert til administrasjon og overvåkning av behandling med esketamin
- Antall pasienter som kan behandles med esketamin samtidig
- Behandlingslengde med esketamin i klinisk praksis
- Nyttevekter som benyttes i den helseøkonomiske modellen

På bakgrunn av disse usikkerhetsmomentene er Legemiddelverket i tvil om den helseøkonomiske analysen er egnet som beslutningsgrunnlag for om esketamin bør innføres som behandling i spesialisthelsetjenesten. Legemiddelverket har likevel valgt å presentere resultater fra en kostnad per QALY analyse men understreker at analysen må anses som en eksplorativ analyse og at resultatene må tolkes med varsomhet. Legemiddelverkets alvorlighetsberegninger samt estimerte budsjettkonsekvenser må også anses som eksplorative og tolkes med tilsvarende varsomhet.

---

<sup>1</sup> Selektiv serotonin-reopptaksinhibitor

<sup>2</sup> Serotonin- og noradrenalin-reopptaksinhibitor

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket vært nødt til å gjøre flere pragmatiske antagelser, og Legemiddelverkets vurderinger i denne metodevurderinger vil derfor ikke nødvendigvis være overførbare til andre metodevurderinger.

### **1.3 MODERAT TIL ALVORLIG BEHANDLINGSRESISTENT DEPRESJON**

Depresjon kjennetegnes av senket sinnstemning, mindre glede eller interesse og energi enn normalt. I tillegg vil mange pasienter ofte ha forstyrret søvnmønster, dårlig matlyst og vekttap, manglende initiativ, samt problemer med hukommelse og konsentrasjon (1). Årsaken til depresjon er usikker, men omfatter sannsynligvis flere faktorer som sosiale forhold, biologiske endringer og genetikk (2). Det er ulike grader av depresjon. I denne metodevurderingen ser vi på en subpopulasjon av pasienter med behandlingsresistent moderat til alvorlig depresjon, dvs. pasientene har prøvd minst to antidepressiver av forskjellig legemiddelklasse i egnet dose og varighet, uten tilfredsstillende respons (3).

En norsk undersøkelse fra 2001 fant at livstidprevalensen for moderat til alvorlig depresjon i Oslo var på 17,8 % (4). Ved alvorlig depresjon vil 75-85 % av pasientene oppleve tilbakefall, og pasienter med klinisk depresjon vil i gjennomsnitt oppleve 4 episoder med depresjon (5). Depresjon kan derfor anses som en kronisk lidelse. For *behandlingsresistent* depresjon har ikke Janssen identifisert epidemiologiske studier for den norske befolkningen. Janssen har vist til registerstudier fra Danmark og Sverige som viser at henholdsvis 14% og 13 % av pasientene med moderat til alvorlig depresjon, utvikler behandlingsresistent depresjon. På bakgrunn av disse tallene, samt innspill fra norsk kliniker, har Legemiddelverket anslått at om lag 2800 pasienter vil være aktuelle for behandling med esketamin i Norge (se vurderinger i appendiks 2: Budsjettberegninger).

### **1.4 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP**

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med moderat eller alvorlig behandlingsresistent depresjon. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Absolutt prognosetap (APT) skal beregnes i et livstidsperspektiv, men den helseøkonomiske modellen som er utgangspunkt for alvorlighetsberegningene har et tidsperspektiv på kun 5 år. På grunn av dette har Legemiddelverket vært nødt til å gjøre tilpasninger basert på udokumenterte antagelser. Beregningene av alvorlighetsgrad i denne metodevurderingen er derfor meget usikre, og må anses som eksplorative analyser. Resultatet må derfor tolkes med varsomhet.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling, i en eksplorative analyse, tilsier et absolutt prognosetap på mellom ca. 6,2 og ca. 12,6 QALY.



## 1.5 BEHANDLING AV MODERATELLER ALVORLIG BEHANDLINGSRESISTENT DEPRESJON

### 1.5.1 Behandling med esketamin neseppray

- Indikasjon  
Esketamin, i kombinasjon med et SSRI eller SNRI, er indisert til voksne med behandlingsresistent klinisk depresjon som ikke har respondert på minst to forskjellige behandlinger med antidepressiver i den pågående moderate til alvorlige depressive episoden.
- Virkningsmekanisme  
Esketamin er en ikke-selektiv, ikke-kompetitiv antagonist av N-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptoren, en ionotrop glutamatreseptor. Ved NMDA-reseptorantagonisme gir esketamin en forbigående økning i glutamatfrisetting som medfører økning i stimulering av  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metyl-4-isoksazolpropionsyrereseptoren (AMPA), og påfølgende økning av nevrotrop signaldannelse som kan bidra til gjenopprettelse av synaptisk funksjon i disse hjerneregionene som er involvert i reguleringen av humør og emosjonell atferd. Gjenopprettelse av dopaminerg neurotransmisjon i hjerneregioner som er involvert i belønning og motivasjon, og redusert stimulering av hjerneregioner som er involvert i anhedoni<sup>3</sup>, kan bidra til den raske responsen.

Esketamin er klassifisert som et A-preparat, esketamin er S-enantiomeren av racemisk ketamin.

- Dosering  
Spravato er en neseppray, og en neseppraybeholder som leverer totalt 28 mg esketamin. Beslutning om å forskrive denne behandlingen skal tas av en psykiater. Esketamin er tiltenkt å administreres av pasienten selv, under direkte tilsyn av helsepersonell. En behandlingsrunde består av nasal administrasjon av esketamin og en påfølgende observasjonsperiode. Observasjon både under og etter administrasjon av esketamin skal foregå i tilrettelagte kliniske fasiliteter.

Anbefalt dosering hos voksne < 65 år	
Induksjonsfase	Vedlikeholdsfase
<u>Uke 1-4:</u> Startdose dag 1: 56 mg Påfølgende doser: 56 mg eller 84 mg to ganger i uken	<u>Uke 5-8:</u> 56 mg eller 84 mg én gang i uken <u>Fra uke 9:</u> 56 mg eller 84 mg hver 2. uke eller én gang i uken
Tegn på terapeutisk effekt bør evalueres på slutten av induksjonsfasen for å fastslå behov for fortsatt behandling	Behov for fortsatt behandling bør revurderes regelmessig

<sup>3</sup> Anhedoni, psykisk tilstand som er kjennetegnet ved manglende evne til å føle glede og lyst. Anhedoni kan forekomme ved en rekke psykiske lidelser som for eksempel [stemningslidelser](#), [psykoser](#), [personlighetsforstyrrelser](#) og [posttraumatisk stresslidelse](#) 6. Store norske leksikon. Anhedoni. 2019..

<b>Anbefalt dosering hos voksne &gt; 65 år</b>	
<b>Induksjonsfase</b>	<b>Vedlikeholdsfase</b>
<u>Uke 1-4:</u> Startdose dag 1: 28 mg Påfølgende doser: 28 mg, 56 mg eller 84 mg to ganger i uken, alle doseendringer skal være i trinn på 28 mg	<u>Uke 5-8:</u> 28 mg, 56 mg eller 84 mg én gang i uken, alle doseendringer skal være i trinn på 28 mg <u>Fra uke 9:</u> 28 mg, 56 mg eller 84 mg hver 2. uke eller én gang i uken, alle doseendringer skal være i trinn på 28 mg
Tegn på terapeutisk effekt bør evalueres på slutten av induksjonsfasen for å fastslå behov for fortsatt behandling	Behov for fortsatt behandling bør revurderes regelmessig

Etter bedring på depressive symptomer anbefales behandling i minst 6 måneder. På grunn av fare for misbruk og komplikasjoner ved behandlingen, skal esketamin gis under tilsyn av helsepersonell.

- Bivirkninger

De vanligst observerte bivirkningene hos pasienter med behandlingsresistent depresjon behandlet med esketamin var svimmelhet (30%), kvalme (27%), dissosiasjon (26%), hodepine (24%), somnolens (18%), vertigo (18%), dysgeusi (17%), hypestesi (11%) og oppkast (10%).

I en studie av misbrukspotensial ga esketamin og ketamin signifikant større skår enn placebo ved subjektiv gradering av "drug liking" og for andre mål for subjektive legemiddeleffekter. Ketamin, den racemiske blandingen av arketamin (R-ketamin) og esketamin (S-ketamin), er et legemiddel med rapportert misbruk. Potensialet for misbruk, feilbruk og avvikende bruk av esketamin nesep spray minimeres som følge av at administrasjon finner sted under tilsyn av helsepersonell.

For mer detaljert informasjon om behandling og sikkerhet av esketamin nesep spray, inkludert dosering hos spesielle populasjoner, henvises det til preparatomtalen (7).

### 1.5.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Helsedirektoratet har publisert en nasjonal retningslinje for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten. Valg av antidepressiver bør gjøres i samråd med og tilpasses den enkelte pasient med hensyn på effekt og sikkerhet. Det finnes en rekke antidepressiver å velge mellom, fordelt mellom fire legemiddelklasser basert på ATC klassifikasjonssystemet:

- ikke-selektive monoamin-reopptakshemmere, trisykliske antidepressiver (TCA) (N06A A),
- selektive serotonin-reopptakshemmere (SSRI) (N06A B),
- monoamino-oksidasemere type A (MAO type A) (N06A G) og
- andre antidepressiver, inkluderer serotonin- og noradrenalin-reopptakshemmere (SNRI) (N06A X).

For pasienter med behandlingsresistent depresjon, bør man prøve en kombinasjon av flere antidepressiver og strukturert psykologisk behandling (3). Kvetiapin og litium er andre legemidler som er

vanlig brukt i kombinasjon med et antidepressiv. Elektrokonvulsiv behandling (ECT) er også et aktuelt behandlingsalternativ for pasienter med behandlingsresistent depresjon (TRD)(8). Legemiddelverket har vært i kontakt med norsk kliniker som bekrefter dette.

Siden behandling med esketamin neseppray skal gis i kombinasjon med ett SSRI eller ett SNRI, vil den i praksis fortrenge et annet legemiddel som normalt ville blitt gitt som kombinasjonsbehandling med et SSRI eller SNRI. Legemiddelverket antar at strukturell psykologisk behandling vil være like aktuell for pasienter som mottar kombinasjonsbehandling med esketamin neseppray.

### **1.5.3 Komparator**

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at ideell komparator for denne metodevurderingen er kombinasjonsbehandling med to legemidler, strukturert psykologisk behandling samt eventuell elektrokonvulsiv behandling, som beskrevet i kapittel 1.4.2 over. For nærmere informasjon om virkningsmekanisme, dosering og bivirkninger for de ulike preparatene, henvises det til de respektive preparatomtalene som er tilgjengelige her: [www.legemiddelsok.no](http://www.legemiddelsok.no).

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Esketamin neseppray (Spravato) fikk europeisk markedsføringstillatelse (MT) av den europeiske legemiddelmyndigheten EMA i desember 2019 (9). Tabellen under (med unntak av studien SUI2001 (pasienter med risiko for selvmord)) viser de studiene fra det kliniske studieprogrammet ved behandlingsresistent depresjon (TRD) som EMA vurderte underveis i MT-prosessen. I samtlige studier er effekten av intranasal esketamin som tillegg til behandling med et oralt antidepressiva (AD) undersøkt hos pasienter med TRD.

Tabell 2 Fase II og fase III studier i det kliniske studieprogrammet for intranasal esketamin ved behandlingsresistent depresjon (9)

Study	Design
<b>Phase 2 studies</b>	
TRD2003	DB, doubly-randomized, delayed-start, placebo-controlled study in adults (20-64 years) with TRD.
SUI2001	DB, randomized, placebo-controlled, multicenter study in adults (19-64 years) with MDD assessed to be at imminent risk for suicide.
<b>Phase 3 Short term Studies</b>	
TRD3001 (TRANSFORM-1)	Randomized, DB, multicenter, controlled study in adults (18-64 years) with TRD.
TRD3002 (TRANSFORM-2)	Randomized, DB, multicenter, controlled study in adults (18-64 years) with TRD.
TRD3005 (TRANSFORM-3)	Randomized, DB, multicenter, controlled study of flexible doses in elderly subjects ( $\geq 65$ years) with TRD.
<b>Phase 3 Relapse Prevention Study</b>	
TRD3003 (SUSTAIN-1)	DB, randomized withdrawal design, multicenter, controlled study of esketamine plus oral AD in delaying relapse of depressive symptoms in adults (18-64 years) with TRD.
<b>Phase 3 Long-term OL Study</b>	
TRD3004 (SUSTAIN-2)	OL, multicenter, long-term safety study in adult and elderly subjects with TRD.

DB = dobbelblindet, MDD = major depressive disorder, AD = antidepressiva, OL = open label, TRD = behandlingsresistent depresjon

Av TRD-studiene fra dette studieprogrammet er det fase III studien TRANSFORM-2, esketamin + AD sammenlignet med placebo + AD hos pasienter under 65 år, som informerer om effekt og sikkerhet i akuttfasen i den helseøkonomiske modellen levert av Janssen. Effekt etter akuttfasen informeres av SUSTAIN-1 for esketamin + AD, og av den eksterne studien STAR\*D for placebo + AD. Janssen har ikke gjennomført et systematisk litteratursøk for å identifisere STAR\*D. Snarere ble studien valgt fordi den er den største studien i MDD-populasjonen, spesielt med tanke på effekten etter 2 OAD-svikt.

Av studiene fra studieprogrammet mener Legemiddelverket at også effektresultater fra TRANSFORM-3, esketamin + AD sammenlignet med placebo + AD hos pasienter  $\geq 65$  år, er relevante input i den helseøkonomiske modellen.

## **2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER**

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
<b>TRANSFORM 2 (10)</b>	Voksne (18-64 år) med moderat til alvorlig behandlingsresistent depresjon, uten innslag av psykoser, selvmordstendenser eller stoffmisbruk. Se studien for fullstendig liste over inklusjons- og eksklusjonskriterier.	N=114*. Esketamin nesep spray 56 mg eller 84 mg i kombinasjon med et SSRI eller SNRI, 2 ganger ukentlig i 4 uker.	N=109*. Placebo nesep spray i kombinasjon med et SSRI eller SNRI, 2 ganger ukentlig i 4 uker.	Endring i MADRS score fra dag 1 (baseline) til dag 28.	<ul style="list-style-type: none"> <li>●Andel pasienter som viste tegn til klinisk respons på dag 2 (<math>\geq 50\%</math> reduksjon i MADRS score, med mulighet for et fall til <math>\geq 25\%</math> på dag 8, 15 eller 22) som vedvarte til dag 28.</li> <li>●Endring i Sheehan Disability Scale og PHQ-9 score fra dag 1 (baseline) til dag 28.</li> <li>●Pasientrapportert livskvalitetsdata med EQ-5D-5L</li> <li>●Andelen respondere og pasienter i remisjon (definert som MADRS score <math>\leq 12</math>) etter 4 uker.</li> <li>●Sikkerhet.</li> </ul>
<b>TRANSFORM 3 (11)</b>	Eldre ( $\geq 65$ år) med moderat til alvorlig behandlingsresistent depresjon, uten innslag av psykoser.	N=72. Esketamin nesep spray 28 mg, 56 mg eller 84 mg i kombinasjon med et SSRI eller SNRI, 2 ganger ukentlig i 4 uker.	N=66. Placebo nesep spray i kombinasjon med et SSRI eller SNRI, 2 ganger ukentlig i 4 uker.	Endring i MADRS score fra dag 1 (baseline) til dag 28.	<ul style="list-style-type: none"> <li>●Andel pasienter som fikk respons (<math>\geq 50\%</math> reduksjon i MADRS score)</li> <li>●Andel pasienter som oppnådde remisjon (MADRS score <math>\leq 12</math>)</li> <li>●Endring fra baseline til dag 28 i: <ul style="list-style-type: none"> <li>- CGI-S</li> <li>- PHQ-9</li> <li>- SDS</li> </ul> </li> </ul>

**SUSTAIN 1 (12)  
NCT02493868**

Samme inklusjons- og eksklusjonskriterier som for TRANSFORM 2. I tillegg til direktekruttede pasienter, ble 276 pasienter (respondere) overført fra TRANSFORM 1 og 2. Direktekruttede pasienter gikk inn i en induksjonsfase (4 uker), der de fikk esketamin neseppray (56 eller 84 mg) + et SSRI eller SNRI. Respondere etter induksjonsfasen og respondere fra TRANSFORM 1 og 2 gikk videre til en optimaliseringsfase (12 uker), der doseringsintervall ble bestemt. Deretter gikk pasientene inn i en randomisert fase inntil tilbakefall.

Pasienter med stabil respons (n=62): Esketamin neseppray 56 mg eller 84 mg i kombinasjon med et SSRI eller SNRI, doseringsintervall fra optimaliseringsfasen.

Pasienter i remisjon (n=90): samme som for pasienter med stabil respons.

Pasienter med stabil respons (n=59): placebo neseppray i kombinasjon med et SSRI eller SNRI, doseringsintervall fra optimaliseringsfasen.

Pasienter i remisjon (n=86): samme som for pasienter med stabil respons.

- Tid til tilbakefall (basert på MADRS) for pasienter i remisjon.

- Tid til tilbakefall (basert på MADRS) for stabile respondere.
- Endring fra baseline (vedlikeholdsfase) til hendelse i:
  - PHQ-9
  - CGI-S
  - GAD-7
  - EQ-5D-5L
  - SDS
- Sikkerhet.

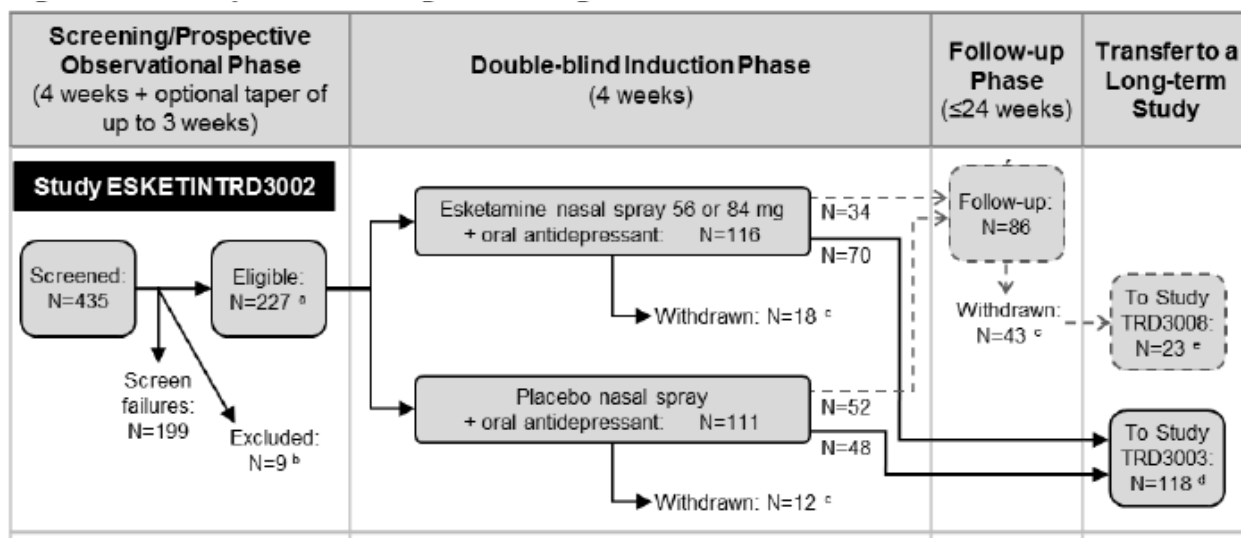
STAR*D (13)	Voksne (18-75 år) med moderat til alvorlig depresjon, uten innslag av psykoser, uten tidligere intoleranse eller inadekavat respons til en av protokollbehandlingene i den pågående depresjonsepisoden.	Nivå 1 (n=3671): citalopram. Pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende respons med citalopram, randomiseres til neste behandlingsnivå. Nivå 2 (n=1439): sertralin, bupropion, venlafaksin og/eller kognitiv terapi. Nivå 3 (n=390): Nortriptylin, mirtazapin, bupropion, venlafaksin, tyroid hormon og/eller litium. Nivå 4 (n=123): tranylcypromin eller venlafaksin + mirtazapin	N.a.	Klinikervurdert Hamilton Rating Scale 17-item	Selvrapporterte depressive symptomer, fysisk og mental funksjon, bivirkningsbyrde, og helsjetjenester og kostnader
-------------	---	--	------	---	--

\*Efficacy data set PHQ-9: Patient Health Questionnaire 9-item; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; GAD-7: Generalized Anxiety Disorder 7-item; EQ-5D-5L: EuroQol Group 5-dimension 5-level questionnaire; SDS: Sheehan Disability Scale



## TRANSFORM-2

TRANSFORM-2 var en randomisert og dobbelblindet studie med aktiv/placebo-kontroll hos voksne (18-64 år) med behandlingsresistent depresjon.

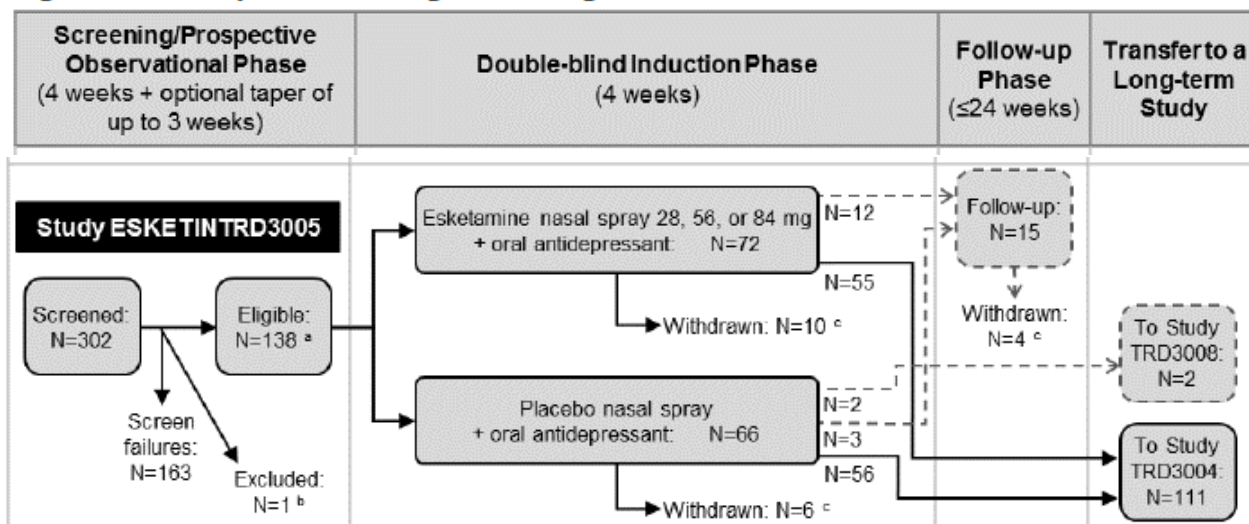


Figur 1 Studiedesign for TRANSFORM 2 studien (9)

Pasientene gikk først gjennom en åpen prospektiv observasjon/screening fase (4 uker) der behandlingsrespons på et oralt antidepressiva ble observert. Pasientene som ikke responderte på behandlingen (227/435 pasienter), kunne gå videre til den kontrollerte (randomisert og dobbeltblindet) fasen av studien. Intervensjonen (n=116) bestod av esketamin nesesypray med fleksibel dosering, enten 56 mg eller 84 mg, i kombinasjon med enten et nytt SSRI (sertraline eller escitalopram) eller SNRI (duloksetin eller venlafaksin). Kontrollarmen (n=111) fikk placebo nesesypray i kombinasjon med et nytt SSRI eller SNRI. Nesesypraten ble administrert to ganger i uken og den randomiserte fasen av studien hadde en varighet på fire uker. Randomiseringen var stratifisert etter land og legemiddelklasse (SSRI eller SNRI). Det primære endepunktet var endring i Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) score fra baseline til dag 28, analysert med en «mixed-effects model using repeated measures» (MMRM). Det ble også innhentet pasientrapportert livskvalitetsdata med EQ-5D-5L. Pasientene som ble klassifisert som respondere, kunne gå videre til SUSTAIN 1. Fra den aktive armen gikk 70/116 pasienter over til oppfølgingsstudien, og tilsvarende fra placebo armen var 48/111 pasienter (9).

### TRANSFORM3

TRANSFORM3 var en randomisert og dobbelblindet studie med aktiv/placebo-kontroll, hos eldre ( $\geq 65$  år) med behandlingsresistent depresjon.



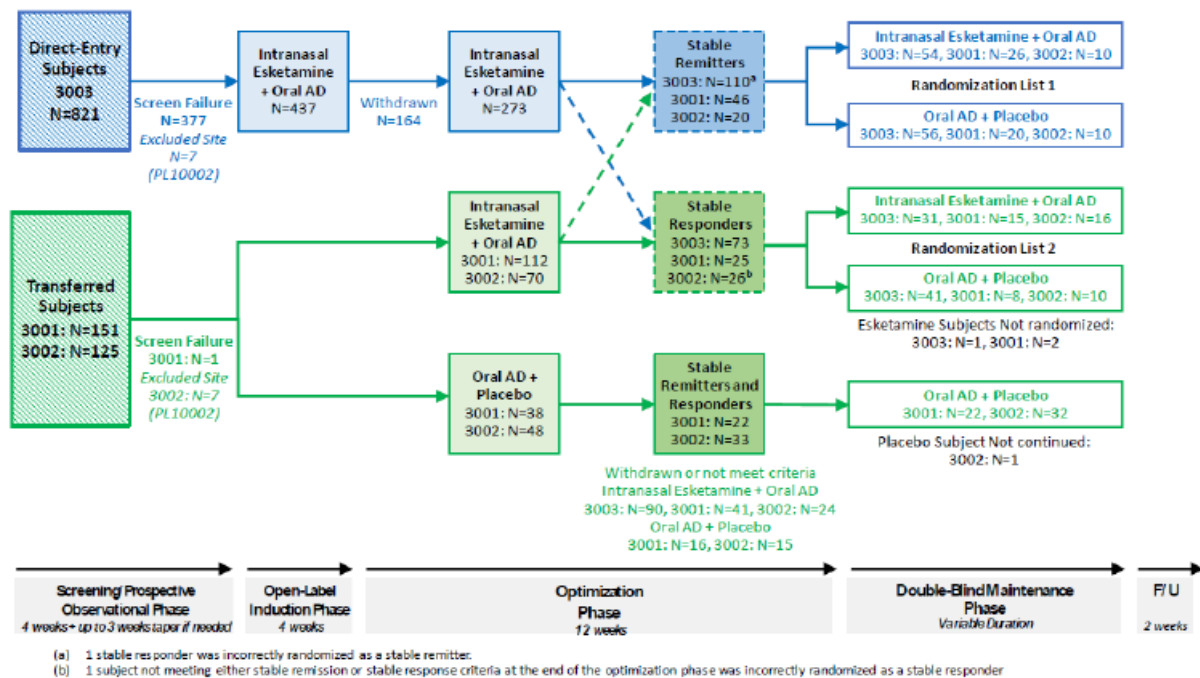
Figur 2 Studiedesign for TRANSFORM3 studien (9)

TRANSFORM3 hadde samme studiedesign som TRANSFORM2, der pasientene først måtte gjennomgå en prospektiv observasjonsfase med et oralt antidepressiv. Pasientene som ikke responderte på behandlingen, gikk videre til den kontrollerte delen av studien (138/302 pasienter). Intervensjonen (n=72) bestod av esketamin nesesypray med fleksibel dosering (28 mg, 56 mg, 84 mg) i kombinasjon med et nytt SSRI eller SNRI. Kontrollarmen (n=66) fikk placebo nesesypray i kombinasjon med et nytt SSRI eller SNRI. Nesesypran ble administrert to ganger i uken og studien hadde en varighet på fire uker. Randomiseringen var stratifisert etter land og legemiddelklasse (SSRI eller SNRI). Det primære endepunktet var endring i MADRS score fra baseline til dag 28. Både pasienter som ble klassifisert som respondere og ikke-respondere, kunne gå videre til oppfølgingsstudien SUSTAIN 2. Fra den aktive armen gikk 55/72 pasienter over til oppfølgingsstudien, og tilsvarende fra placebo armen var 56/66 pasienter (9). Data fra SUSTAIN-2 er per i dag ikke tilgjengelige.

### SUSTAIN 1

SUSTAIN 1 var en klinisk studie med en åpen, enarmet del, der flertallet av pasientene fikk esketamin nesesypray i kombinasjon med et SSRI eller SNRI i induksjons- og optimaliseringsfasen. Pasientene i optimaliseringsfasen ble enten rekruttert direkte, eller kom fra studiene TRANSFORM1 og 2 (respondere). Pasienter overført fra placebo-armen av TRANSFORM studiene fortsatte på placebo i SUSTAIN 1, alle andre pasienter gjennomførte en optimaliseringsfase med esketamin hvor pasientene fikk optimalisert administrasjonsfrekvens med esketamin nesesypray, enten ukentlig eller hver andre uke (jfr at esketamin ble gitt to ganger per uke i akutfasen, TRANSFORM studiene). Esketamin-pasienter som oppnådde stabil respons eller remisjon i denne fasen, gikk videre til en randomisert og dobbelblindet vedlikeholdsfase, der pasientene ble randomisert til enten fortsatt behandling med esketamin nesesypray i kombinasjon med et SSRI eller SNRI, eller placebo nesesypray i kombinasjon med et SSRI eller SNRI. Det

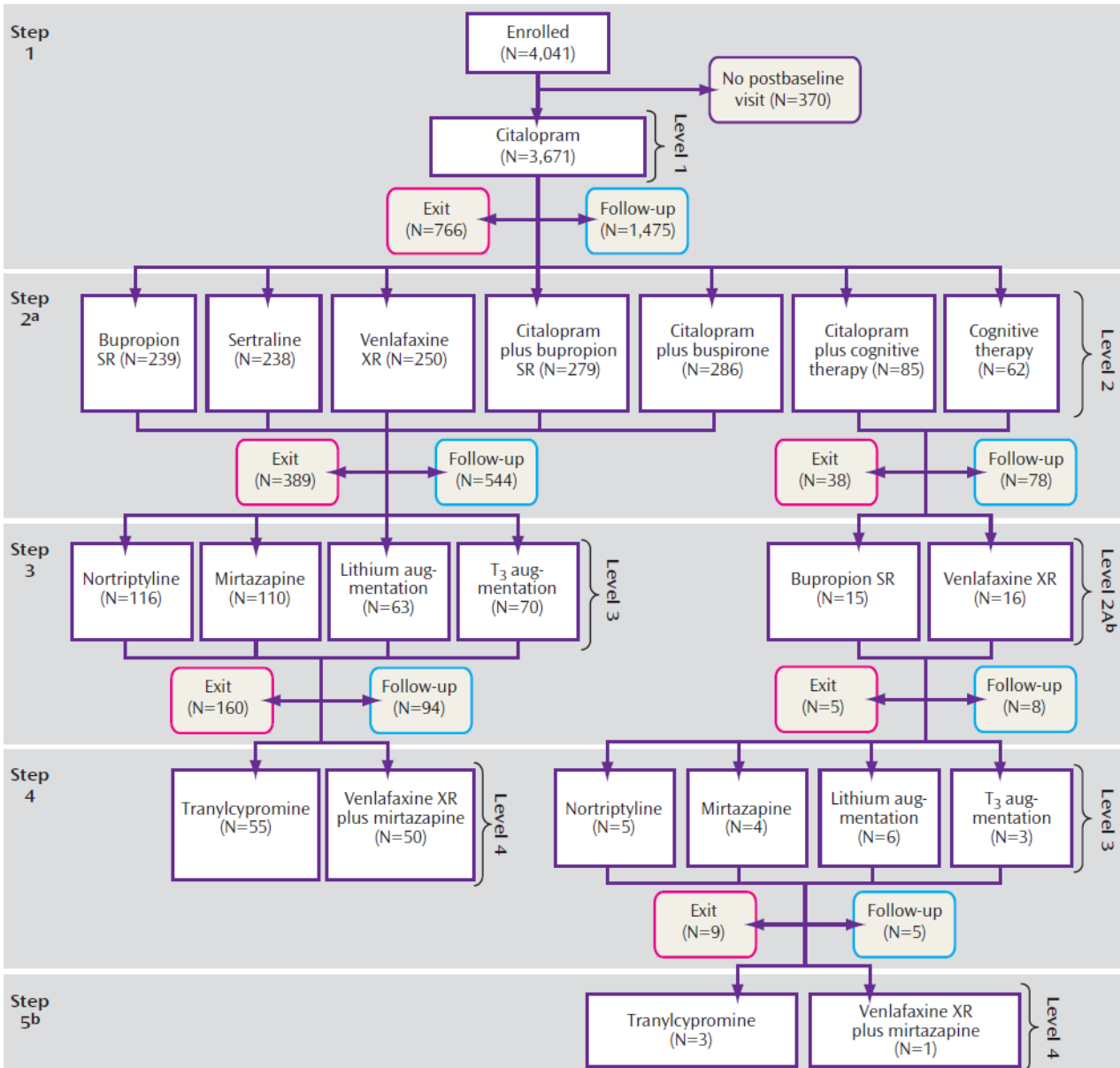
primære endepunktet var tid til tilbakefall for pasienter som var i remisjon, målt med MADRS. Relevante sekundære endepunkter var tid til tilbakefall for stabile respondere og livskvalitetsdata målt med EQ-5D-5L. Til denne studien ble 1097 pasienter screenet (705 pasienter inngikk direkte eller ble overført) og 455 pasienter inngikk i optimaliseringsfasen og mottok esketamin + AD. 297 pasienter (176 stabile remitterende og 121 stabile responderende) ble randomisert til vedlikeholdsfasen). 272 pasienter (159 stabile remitterende og 113 stabile responderende) fullførte vedlikeholdsfasen.



Figur 3 Pasientflyt i SUSTAIN-1 (9)

### STAR\*D

STAR\*D var en multisenter, prospektiv, randomisert, multi-steg studie utført på pasienter med moderat til alvorlig depresjon uten innslag av psykoser. Studien sammenligner en rekke behandlingsmuligheter for pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende respons med citalopram i førstelinje. Pasienter som ikke fikk tilfredsstillende respons på et nivå, ble oppmuntret til å fortsette behandling på neste nivå. Se Figur 4 for behandlingsalternativene og fordelingen mellom pasientene. I denne studien ble remisjon definert som en score på  $\leq 5$  på Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report, mens en score på  $\geq 11$  ble definert som tilbakefall.



Figur 4 Pasientflyt og behandlingsoversikt i STAR\*D (13).

### Studier som pågår

Janssen har oppgitt følgende studie som fremdeles pågår:

#### SUSTAIN 3 (NCT02782104)

SUSTAIN 3 er en åpen, multisenter, langtidsstudie som undersøker sikkerhet, tolerabilitet og effekt av fleksibelt dosert esketamin nesep spray hos voksne ( $\geq 18$  år) med behandlingsresistent depresjon.

Pasientene er rekruttert fra TRANSFORM 1-3 og SUSTAIN 1-2. Studien er forventet avsluttet i Q3 2021.

### **Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon**

Legemiddelverket mener at TRANSFORM 2 og 3, samt SUSTAIN 1, er relevante studier for denne metodevurderingen for henholdsvis akuttfasen og vedlikeholdsfasen av behandlingsresistent depresjon. Oppfølgingstiden var relativt kort for alle studiene (etter at dosen var optimalisert var  $\leq 49/175$  remisjonspasienter fulgt lengre enn 25 uker i SUSTAIN 1, dette skyldes i hovedsak at det hadde vært mange tilfeller av tilbakefall eller at pasientene hadde gått ut av studien av andre årsaker før dette tidspunktet (9)). Norsk behandlingsretningslinje angir at pasientene bør fortsette med antidepressiver i minst seks måneder etter remisjon (*fravær av symptomer*) etter en depressiv episode, fordi dette reduserer risikoen for tilbakefall. Videre vil man i norsk klinisk praksis anbefale pasienter som har hatt to eller flere depressive episoder i nær fortid, og som har opplevd et betydelig funksjonstap under disse episodene, å fortsette med antidepressiver i minimum to år (3). Det er uklart i hvilken grad pasientene i esketamin studieprogram tidligere har hatt depressive episoder og også hvilken behandling pasientene mottok etter SUSTAIN 1; dvs om de fikk annen etterfølgende behandling eller forlenget vedlikeholdsbehandling og eventuelt hvor lenge de mottok slik behandling etter oppfølgingsstudien. Dette er viktig informasjon når man skal vurdere om pasientene ble behandlet lenge nok i studiene. Videre er hensikten med vedlikeholdsbehandling med antidepressiver å forebygge tilbakefall etter remisjon (3), dvs man ønsker at tilbakefallsraten skal reduseres også etter at medikamentell behandling er avsluttet. Legemiddelverket mener dermed at det er en svakhet ved studieprogrammet til esketamin at pasientene ikke er fulgt opp også en lengre periode etter at studiebehandlingen var avsluttet, slik at man kunne sett om det var noen forskjeller i langtidseffekt mellom behandlingsarmene med tanke på dette.

Oppsummert er det er dermed stor usikker med hensyn på langtidseffekten og bruk av esketamin neseppray. Det er i tillegg utfordringer rundt overførbarheten av studiedata til norsk populasjon, ettersom pasienter gis behandling utover en AD som standardbehandling i denne behandlingslinjen i Norge. For en nærmere diskusjon rundt pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål, se kapittel 3.

I den helseøkonomiske modellen brukes TRANSFORM studiene, SUSTAIN 1 og STAR\*D til å informere om effekt for *responderende* pasienter i den helseøkonomiske modellen, det vil si hvor lenge pasientene fortsetter å respons, om de oppnår remisjon og om/på hvilket tidspunkt de får tilbakefall. Pasienter som i utgangspunktet ikke responderte på behandling (esketamin eller placebo kombinert med AD) kan i modellen senere respondere på annen etterfølgende behandling, overgangssannsynligheter for disse pasientene er i modellen hentet fra andre eksterne kilder (14).

I SUSTAIN 1 er det en «ekte» komparatorarm for pasienter som har responderte på behandling med placebo + AD i TRANSFORM 1 og 2 studiene, samt komparatorarmer for pasienter som har blitt randomisert til placebo etter respons på esketamin (direkte-innrullerte pasienter og TRANSFORM pasienter). I den helseøkonomiske modellen benytter ikke Janssen data fra den «ekte» eller randomiserte placeboarmen fra SUSTAIN 1 studien. Janssen har valgt å ikke bruke komparatorarmen for pasienter som er selektert inn på bakgrunn av at de først responderte på esketamin, fordi de mener at en slik seleksjon ikke representerer norsk klinisk praksis. Den «ekte» komparatorarmen benyttes ikke pga forhold ved populasjonen som beskrives nærmere i kapittel 3.4.1 Effekt. I stedet brukes STAR\*D av Janssen for å

estimere overgangssannsynligheter i den helseøkonomiske modellen (se kap. 4) fra Respons til Remisjon, Tap av respons og Tilbakefall for komparatorarmen i vedlikeholdsfasen hos responderende pasienter. Overgangssannsynligheter for intervensjonsarmen er basert på responderende pasienter fra SUSTAIN 1. Legemiddelverket er enig i at tidligere behandling med esketamin nesespray kan påvirke resultatet i vedlikeholdsfasen for komparatorarmen. Legemiddelverket mener imidlertid at det også er klare svakheter ved bruk av STAR\*D. Blant annet er pasientpopulasjon, metode og utfallsmål forskjellig fra SUSTAIN 1, se kapittel 3.4.1 Effekt for en mer utdypende beskrivelse. Ved å unnlate å bruke resultatene for en av komparator-armene fra SUSTAIN 1, vil studien i praksis bli brukt som en enarmet studie uten justering for placebo- og andre bakenforliggende effekter som normalt kontrolleres for vha. komparatorarmen. Ved bruk av separate kilder for intervensjons- og komparatorarmen for estimering av overgangssannsynligheter, vil relativ effekt for vedlikeholdsbehandlingen i modellen være heftet med stor usikkerhet.

Andre fase 3 studier som inngår i det kliniske utviklingsprogrammet er:

- TRANSFORM 1
- SUSTAIN 2
- SUSTAIN 3

TRANSFORM 1 hadde samme studiedesign som TRANSFORM 2, bortsett fra fast dosering av esketamin nesespray versus fleksibel dosering i TRANSFORM 2. Dette gjør studien mindre sammenlignbart med forventet norsk praksis og godkjent bruk/dosering som beskrevet i preparatomtalen. SUSTAIN 2 inkluderte til forskjell fra SUSTAIN 1 pasienter  $\geq 65$  år, og det hadde vært ønskelig å ha data for relativ effekt utover fire uker for denne populasjonen. Imidlertid er SUSTAIN 2 i likhet med SUSTAIN 3 åpne og enarmede studier uten komparator, og disse er derfor ikke egnet til å informere den helseøkonomiske modellen om relativ effekt.

## 3 PICO<sup>4</sup>

---

I den opprinnelig innsendte helseøkonomiske modellen, ble data for akuttfasen basert på kun TRANSFORM2. Etter forespørsel fra Legemiddelverket, har Janssen sendt inn en oppdatert modell, der pasientpopulasjonen er basert på både TRANSFORM2 og 3.

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Ifølge nasjonal retningslinje for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon, defineres behandlingsresistent (farmakoresistent) depresjon som: «... *pasienten behandles medikamentelt og han/hun ikke har hatt utbytte av behandling i form av to eller flere antidepressiver av forskjellig klasse i egnet dose over egnet tidsrom...*» (3).

Ifølge Norsk elektronisk legehåndbok, får om lag 15-25 % av alle kvinner og 7-12 % av alle menn en behandlingstrengende depresjon i løpet av livet. Ved alvorlig depresjon får 75-85% av pasientene senere tilbakefall. Ved lettere/moderat depresjon er tilbakefallsraten om lag 50-60 %. Beregninger viser at pasienter med klinisk depresjon i gjennomsnitt vil oppleve 4 perioder med depresjon. Første episode med depresjon forekommer oftest blant pasienter 12-24 år eller eldre enn 65 år (5). Det er vanlig med komorbide lidelser ved depresjon (f.eks. angst, kroniske smerter, søvn- og rusmiddelproblemer) (3).

Et flertall av dem som har vært deprimert vil altså oppleve flere episoder. Faktorer som øker risiko for tilbakefall er tidlig debut, lang varighet av depresjon før behandling, flere tidligere episoder, psykotiske symptomer, andre komorbide psykiske lidelser, fortsatte restsymptomer etter behandling og vedvarende psykososiale belastninger og økonomiske problemer. Den viktigste risikofaktoren er antall tidligere episoder med depresjon (3).

Dersom pasienten ikke har respondert på medikamentell behandling innen en måned, bør man vurdere å bytte antidepressiv. Ved delvis respons bør en vurdere å øke dosen og utsette avgjørelsen om å bytte medikament i to uker. Andre behandlingsmetoder, som strukturert psykologisk behandling og ECT, bør også vurderes. Andre alternativer er å kombinere to antidepressiver med ulik virkningsmekanisme eller legge til litium (3).

Avsnittet over gjelder for depresjon generelt; for behandlingsresistent depresjon er tilgjengelig informasjon mer sparsommelig. Det er sannsynlig at denne beskrivelsen også vil gjelde for mange av pasientene med behandlingsresistent depresjon. En norsk kliniker kontaktet av Legemiddelverket antok at gjennomsnittsalderen for denne pasientgruppen kan være om lag 45 år, men at dette er vanskelig å tallfeste med stor grad av sikkerhet.

---

<sup>4</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

**Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Innsendt klinisk dokumentasjon for denne pasientpopulasjonen består av TRANSFORM2 og 3 for akuttfasen, og SUSTAIN 1 som representerer vedlikeholdsfasen av behandlingen. Pasientene bestod av en sterkt selektert gruppe som følge av stringente inklusjons- og eksklusjonskriterier. Blant annet ble pasienter som tidligere ikke har respondert på SSRI eller SNRI brukt i studien, pasienter med selvmordstanker/adferd, depresjon med innslag av psykoser, bipolare lidelser, tvangstanker, autisme, anfall, ukontrollert hypertensjon og stoffmisbruk (listen er ikke uttømmende, se studieprotokollene for fullstendig oversikt), ekskludert fra studiene.

Pasientene fra TRANSFORM2 og SUSTAIN 1 var i aldersgruppen 18-64 år, mens TRANSFORM3 bestod av pasienter fra 65 år og oppover. TRANSFORM2 og SUSTAIN 1 hadde en sammenlignbar gjennomsnittsalder, om lag 46-47 år. TRANSFORM3 var en studie av eldre pasienter med behandlingsresistent depresjon. Gjennomsnittsalderen her var 70 år. Alle pasientene som gikk videre til den randomiserte delen av studiene måtte oppfylle kravet om å ha prøvd minst to tidligere behandlinger med antidepressiver i egnet dose over et egnet tidsrom, uten tilfredsstillende respons. Egnede tidsrom ble i studiene definert som fire uker. Behandling nummer to kan ha bli gitt under den åpne screening/observasjonsfasen før den randomiserte fasen av studien. Under vises baseline pasientkarakteristika fra henholdsvis SUSTAIN 1, TRANSFORM2 og TRANSFORM3.



Tabell 4 Pasientkarakteristika SUSTAIN 1 (12).

Characteristic	Stable Remission at Baseline		Stable Response at Baseline	
	Esketamine Nasal Spray and Oral Antidepressant (n = 90)	Oral Antidepressant and Placebo Nasal Spray (n = 86)	Esketamine Nasal Spray and Oral Antidepressant (n = 62)	Oral Antidepressant and Placebo Nasal Spray (n = 59)
Age, mean (SD) [range], y	45.4 (12.12) [19-64]	46.2 (11.16) [19-64]	47.2 (11.00) [23-63]	46.7 (9.76) [24-64]
Sex				
Male	32 (35.6)	27 (31.4)	24 (38.7)	17 (28.8)
Female	58 (64.4)	59 (68.6)	38 (61.3)	42 (71.2)
Race				
American Indian or Alaskan Native	0	1 (1.2)	0	0
Asian	0	0	0	1 (1.7)
Black	4 (4.4)	6 (7.0)	2 (3.2)	1 (1.7)
White	80 (88.9)	76 (88.4)	57 (91.9)	55 (93.2)
Other	2 (2.2)	1 (1.2)	3 (4.8)	1 (1.7)
Multiple	1 (1.1)	0	0	1 (1.7)
Not reported	3 (3.3)	2 (2.3)	0	0
Region				
Europe	52 (57.8)	50 (58.1)	34 (54.8)	35 (59.3)
North America	22 (24.4)	20 (23.3)	18 (29.0)	16 (27.1)
Brazil and Mexico	16 (17.8)	16 (18.6)	10 (16.1)	8 (13.6)
Age diagnosed with MDD, mean (SD) [range], y	32.5 (11.42) [5-55]	33.4 (11.41) [10-60]	36.2 (13.25) [15-61]	34.0 (10.54) [14-60]
Duration of current episode, mean (SD) [range], wk	112.2 (171.30) [12-1040]	110.5 (147.41) [9-884]	121.6 (193.85) [13-1080]	141.8 (254.43) [9-1248]
No. of previous antidepressants before screening				
≤2	71 (78.9)	62 (73.8)	41 (66.1)	34 (57.6)
>2	19 (21.1)	22 (26.2)	21 (33.9)	25 (42.4)
History of suicidal ideation in previous 6 mo	18 (20.0)	14 (16.3)	20 (32.3)	14 (23.7)
Class of oral antidepressant				
SNRI	62 (68.9)	58 (67.4)	35 (56.5)	36 (61.0)
SSRI	28 (31.1)	28 (32.6)	27 (43.5)	23 (39.0)
Baseline MADRS total score, mean (SD)				
All patients	37.4 (5.20)	37.6 (4.66)	40.1 (5.56)	38.9 (4.92)
Direct-entry patients <sup>b</sup>	37.8 (5.28)	37.8 (4.26)	40.5 (4.88)	38.5 (4.65)
Transfer-entry patients <sup>c</sup>	36.8 (5.10)	37.3 (5.38)	39.6 (6.22)	39.9 (5.49)
Baseline PHQ-9 score, mean (SD)	19.2 (4.16)	19.8 (3.43)	20.5 (4.12)	20.4 (4.15)
Dose of esketamine before randomization <sup>d</sup>				
56 mg	40 (44.4)	33 (38.4)	20 (32.3)	19 (32.2)
Direct-entry patients	14 (15.6)	9 (10.5)	7 (11.3)	6 (10.2)
Transfer-entry 3001 patients <sup>e</sup>	5 (5.6)	4 (4.7)	5 (8.1)	3 (5.1)
Transfer-entry 3002 patients <sup>f</sup>	21 (23.3)	20 (23.3)	8 (12.9)	10 (16.9)
84 mg	50 (55.6)	53 (61.6)	42 (67.7)	40 (67.8)
Direct-entry patients	12 (13.3)	11 (12.8)	8 (12.9)	2 (3.4)
Transfer-entry 3001 patients <sup>e</sup>	5 (5.6)	6 (7.0)	11 (17.7)	7 (11.9)
Transfer-entry 3002 patients <sup>f</sup>	33 (36.7)	36 (41.9)	23 (37.1)	31 (52.5)
Dosing frequency at baseline				
Weekly	37 (41.1)	41 (47.7)	51 (83.6)	43 (72.9)
Every other week	53 (58.9)	45 (52.3)	10 (16.4)	16 (27.1)
Missing	0	0	1	0

Abbreviations: MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating scale; MDD, major depressive disorder; PHQ-9, Patient Health Questionnaire 9; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

<sup>a</sup> Data are presented as number (percentage) of patients unless otherwise indicated.

<sup>b</sup> Patients who achieved stable remission: 54 for esketamine nasal spray and oral antidepressant and 56 for oral antidepressant and placebo nasal spray; patients who achieved stable response: 31 for esketamine nasal spray and oral antidepressant and 41 for oral antidepressant and placebo nasal spray.

<sup>c</sup> Patients who achieved stable remission: 36 for esketamine nasal spray and oral antidepressant and 30 for oral antidepressant and placebo nasal spray; patients who achieved stable response: 31 for esketamine nasal spray and oral antidepressant and 18 for oral antidepressant and placebo nasal spray.

<sup>d</sup> During the optimization phase and before randomization.

<sup>e</sup> The 3001 indicates transferred from Janssen-sponsored fixed-dose esketamine study TRD3001.<sup>15</sup>

<sup>f</sup> The 3002 indicates transferred from Janssen-sponsored flexible-dose esketamine study TRD3002.<sup>12</sup>

Tabell 5 Pasientkarakteristika TRANSFORM 2 (10).

Characteristic	Esketamine Plus Antidepressant (N=114)		Antidepressant Plus Placebo (N=109)	
	Mean	SD	Mean	SD
Age (years)	44.9	12.58	46.4	11.14
Age at diagnosis of major depression (years)	32.1	12.53	35.3	13.04
Duration of current episode (weeks)	111.4	124.28	118.0	187.37
Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale score	37.0	5.69	37.3	5.66
Body mass index (calculated as kg/m <sup>2</sup> )	27.5	5.84	28.6	6.24
	N	%	N	%
Sex				
Male	39	34.2	46	42.2
Female	75	65.8	63	57.8
Race				
Asian	1	0.9	1	0.9
Black or African American	6	5.3	5	4.6
White	106	93.0	102	93.6
Multiple	1	0.9	1	0.9
Employment status <sup>a</sup>				
Any type of employment	68	59.6	63	57.8
Any type of unemployment	34	29.8	35	32.1
Other	12	10.5	11	10.1
Country				
Czech Republic	30	26.3	28	25.7
Germany	10	8.8	10	9.2
Poland	20	17.5	18	16.5
Spain	9	7.9	9	8.3
United States	45	39.5	44	40.4
Number of previous antidepressant medications <sup>b</sup>				
1 or 2	78	68.4	72	66.1
≥3	36	31.6	37	33.9
Class of antidepressant				
Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor	77	67.5	75	68.8
Selective serotonin reuptake inhibitor	37	32.5	34	31.2
Antidepressant				
Duloxetine	60	52.6	61	56.0
Escitalopram	21	18.4	17	15.6
Sertraline	16	14.0	16	14.7
Venlafaxine extended-release	17	14.9	15	13.8

<sup>a</sup> Any type of employment includes any category containing "employed," sheltered work, housewife or dependent husband, and student; any type of unemployment includes any category containing "unemployed"; "other" includes retired and no information available.

<sup>b</sup> Number of previous antidepressant medications indicates antidepressants taken for at least 6 weeks with nonresponse (defined as  $\leq 25\%$  improvement) during the current episode in addition to one prospective antidepressant.

Tabell 6 Pasientkarakteristika TRANSFORM 3 (15).

	Esk + Oral AD (N = 72)	Placebo + Oral AD (N = 65)	Total (N = 137)
Age (years), mean (SD)	70.6 (4.79)	69.4 (4.15)	70.0 (4.52)
Male	27 (37.5)	25 (38.5)	52 (38.0)
Female	45 (62.5)	40 (61.5)	85 (62.0)
Age category (years), n (%)			
65–74	59 (81.9)	57 (87.7)	116 (84.7)
≥75	13 (18.1)	8 (12.3)	21 (15.3)
Race, n (%)			
White	66 (91.7)	64 (98.5)	130 (94.9)
Multiple	4 (5.6)	0	4 (2.9)
Not reported	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.5)
Unknown	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Region, n (%)			
European Union	35 (48.6)	24 (36.9)	59 (43.1)
United States	34 (47.2)	36 (55.4)	70 (51.1)
Other	3 (4.2)	5 (7.7)	8 (5.8)
Class of oral AD, n (%)			
SNRI	31 (43.1)	30 (46.2)	61 (44.5)
SSRI	41 (56.9)	35 (53.8)	76 (55.5)
Oral AD			
Duloxetine	25 (34.7)	23 (35.4)	48 (35.0)
Escitalopram	25 (34.7)	25 (38.5)	50 (36.5)
Sertraline	15 (20.8)	10 (15.4)	25 (18.2)
Venlafaxine XR	7 (9.7)	7 (10.8)	14 (10.2)
Age when diagnosed with MDD (years), mean (SD)	42.6 (16.18)	43.7 (16.28)	43.1 (16.18)
Baseline MADRS total score, mean (SD)	35.5 (5.91)	34.8 (6.44)	35.2 (6.16) <sup>a</sup>
Screening IDS-C <sub>30</sub> total score, mean (SD)	44.2 (6.50)	43.1 (6.71)	43.7 (6.60)
Duration of current episode (weeks), mean (SD)	163.1 (277.04)	274.1 (395.47)	215.8 (341.71)
Baseline CGI-S, mean (SD)	5.1 (0.76)	4.8 (0.80)	5.0 (0.79)
Number of previous AD trial in addition to 1 AD trial assessed prospectively, <sup>b</sup> n (%)			
1	15 (20.8)	6 (9.2)	21 (15.3)
2	31 (43.1)	32 (49.2)	63 (46.0)
3	13 (18.1)	17 (26.2)	30 (21.9)
4	12 (16.7)	4 (6.2)	16 (11.7)
≥5	1 (1.4)	6 (9.2)	7 (5.1)

AD: antidepressant; CGI-S: Clinical Global Impression-Severity; Esk: esketamine; IDS-C<sub>30</sub>: Inventory of Depressive Symptoms-Clinician rated-30-item; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MDD: major depressive disorder; MGH-ATRQ: Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire; SD: standard deviation; SNRI: serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor; XR: extended release.

<sup>a</sup> Range: 19–51. In some cases, the baseline MADRS score was obtained after patients were qualified to enter the trial so the baseline MADRS could be ≤24.

<sup>b</sup> Number of antidepressant medications with nonresponse (defined as <25% improvement) taken for at least 6 weeks during the current episode as obtained from MGH-ATRQ.

### Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på TRANSFORM2 og 3, der gjennomsnittsalderen for pasientene var på henholdsvis 45,7 og 70,0 år. Basert på et vektet gjennomsnitt av andelen pasienter over og under 65 år, er gjennomsnittsalderen for pasientene i modellen estimert til 49 år.

### Legemiddelverkets vurdering

Flere av eksklusjonskriteriene er vanlige komorbiditeter hos pasienter med depresjon. Det er derfor stor sannsynlighet for at pasienter i norsk klinisk praksis vil være sykere enn pasientene i studiene. Dette gjør det vanskelig å overføre studieresultatene til forventet effekt i norsk klinisk praksis.

Definisjonen av behandlingsresistent depresjon i studiene og norsk klinisk praksis har samme ordlyd. I studiene ble egnet varighet for å kunne observere respons i akuttfasen satt til fire uker. Egnet varighet er ikke definert i klinisk praksis, men fire uker kan for en del tilfeller synes noe kort for å evaluere tilfredsstillende respons på orale antidepressiver. Det er i tillegg usikkert hvor mange tidligere depressive episoder pasientene har hatt, og hvor mange pasientene tidligere har blitt behandlet med strukturert psykologisk behandling eller litium som trekkes fram som alternativer i de norske retningslinjene (3). Som følge av disse momentene, er det usikkerhet knyttet til overførbareheten av studieresultatene til norske pasienter.

Janssen brukte gjennomsnittsalder fra TRANSFORM 2 (studie av akuttfasen, fire uker) som var på 46 år i den opprinnelig innsendte modellen. Dersom man vektet inn alder fra TRANSFORM 3 med antagelsene til Janssen var gjennomsnittsalderen 49 år. I Legemiddelverkets hovedscenarior ble det antatt en at en større andel av pasientene er over 65 år (se kap 3.4.1), noe som ga en gjennomsnittsalder for pasientgruppen på 51 år. Denne endringen har minimal betydning for resultatene av den helseøkonomiske analysen, men vil ha noe innvirkning på beregningen av sykdommens alvorlighetsgrad og prognosetap. Klinikere Legemiddelverket var i kontakt med var usikre på hva gjennomsnittsalderen er, men det ble anslått ca. 45 år. Klinikere henviste også til CoBaIT studien i England der gjennomsnittsalderen var ca. 50 år (16). Legemiddelverkets alvorlighetsberegninger er derfor utført med et intervall på gjennomsnittsalderen for pasientene satt til mellom 45 og 51 år.

*Legemiddelverket benytter pasientpopulasjonen basert på TRANSFORM 2 og 3, men gjør oppmerksom på at det er stor usikkerhet knyttet til overførbareheten til norsk populasjon.*

## 3.2 INTERVENSJON

### Norsk klinisk praksis

Esketamin nesespray har nylig fått markedsføringstillatelse og godkjent maksimalpris, og det er derfor liten erfaring med esketamin nesespray fra norsk klinisk praksis. Legemiddelverket antar at bruken vil følge indikasjonordlyden og preparatomtalen. Esketamin skal gis i kombinasjon med et SSRI eller et SNRI. I norsk klinisk praksis er følgende SSRI tilgjengelig: fluoksetin, citalopram, paroksetin, sertralin, fluvoksamin og escitalopram. Følgende SNRI er tilgjengelig: venlafaksin og duloksetin (sistnevnte har ikke forhåndsgodkjent refusjon i Norge).

### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I akuttfasen ble pasientene i TRANSFORM-studier randomisert til enten esketamin nesespray + oralt AD, enten et SSRI (escitalopram eller sertralin) eller et SNRI (venlafaksin eller duloksetin), eller til placebo nesespray + oralt AD. Valg av AD var opp til utprøver og pasientene var ikke blindet med hensyn på denne delen av behandlingen. I TRANSFORM 2 startet pasientene på esketamin nesespray 56 mg, og kunne gå opp til 84 mg ved behov. I TRANSFORM 3 ( $\geq 65$  år) startet pasientene på 28 mg, og kunne gå opp til 56 mg eller 84 mg (gradvis økning på 28 mg). Fra Tabell 5 og Tabell 6 ser vi at over halvparten fikk duloksetin i TRANSFORM 2 og over en tredjedel i TRANSFORM 3.

SUSTAIN 1 danner grunnlaget for vedlikeholdsbehandlingen etter akuttfasen. Før den dobbeltblindende og randomiserte vedlikeholdsfasen startet, gikk pasientene gjennom en 12 ukers optimaliseringsfase for å bestemme doseringsfrekvensen i vedlikeholdsfasen (ukentlig eller hver andre uke). Kun de pasientene som oppfylte kriteriene om stabil respons eller var i remisjon fikk gå videre til vedlikeholdsfasen. Det vil si at pasientene som mistet respons mellom induksjonsfasen og optimaliseringsfasen, ikke var med videre i den randomiserte vedlikeholdsfasen.

### **Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)**

Den helseøkonomiske modellen bruker doseregimet fra TRANSFORM 2 og 3, samt SUSTAIN 1 for å modellere henholdsvis akutt- og vedlikeholdsfasen. Når det gjelder kostnader, bruker modellen ikke antidepressiver som gitt i studiene, men antar en miks av følgende legemidler: duloksetin, escitalopram, sertralin, venlafaksin, fluoksetin, citalopram, bupropion og mirtazapin, vektet likt. Janssen antar også at behandlingen består av kun ett legemiddel. Forventet behandlingstid med esketamin i klinisk praksis er usikker på grunn av kort studielengde på de kliniske studiene som benyttes i modellen.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Intervensjon i studiene ble gitt i samsvar med godkjent doseringsregime angitt i preparatomtalen. I studiene fikk pasientene enten sertralin, escitalopram, venlafaksin eller duloksetin i tillegg til esketamin neseppray. I norsk klinisk praksis finnes det flere legemidler tilgjengelig enn de som ble gitt i studiene. I tillegg er duloksetin, som var det mest brukte legemidlet i studiene, ikke like mye brukt i norsk praksis pga. mangel på forhåndsgodkjent refusjon. Det er heller ikke samsvar med legemidlene brukt i studiene og godkjent indikasjon versus det som er lagt inn i modellen. Dette får kun utslag på kostnadssiden, da effektdata er basert på studiedata. Selv om legemidlene som er inkludert i modellen for å simulere behandling med orale AD ikke nødvendigvis representerer det som gis i klinisk praksis i Norge, gis behandling med orale AD i begge armene i modellen. Endringer av antatte kostnader i forbindelse med behandling med orale AD i modellen påvirker dermed resultatet av analysen i liten grad, og Legemiddelverket har derfor valgt å benytte antagelsene til Janssen selv om disse sannsynligvis ikke er en reell beskrivelse av hva som benyttes i klinisk praksis.

## **3.3 KOMPARATOR**

### **Norsk klinisk praksis**

Det finnes ikke én enkel standardbehandling i norsk klinisk praksis. Det finnes en lang rekke legemidler tilgjengelig, og disse brukes ofte i kombinasjon som tidligere nevnt i kapittel 1.4.2. Tilbakemelding fra kliniker er at 70-80 % av pasientene vil bruke kombinasjonsbehandling med to eller flere legemidler. I tillegg vil de fleste få tilbudt strukturell psykologisk behandling, i tråd med nasjonal retningslinje for behandling av depresjon (3). ECT er også et aktuelt behandlingstilvalg. Valg av behandling vil være avhengig av om pasienten har andre komorbiditeter og både pasientens og legens preferanser.

**Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Komparator i de innsendte kliniske TRANSFORM- og SUSTAIN-studiene var enten sertralin, escitalopram, venlafaksin eller duloksetin (i tillegg til placebo). I henhold til SUSTAIN-1-protokollen kunne pasienter som fikk psykoterapi (inkludert kognitiv atferdsterapi [KAT]) fortsette å motta psykoterapi; KAT måtte imidlertid ha pågått de siste 3 månedene før screening / potensiell observasjonsfase startet. Med unntak av nye KAT, som var forbudt, ble ny psykoterapi tillatt under denne studien (17). I STAR\*D var det flere legemidler tilgjengelig, se Figur 4. I STAR\*D startet alle pasientene på citalopram, et eldre SSRI som i stor grad er blitt erstattet av escitalopram. Nøyaktig dosering var ikke oppgitt.

**Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)**

I den helseøkonomiske modellen er det for akutfasen benyttet effektdata fra TRANSFORM 2 og 3. For vedlikeholdsfasen mener Janssen at det er upassende å bruke effektdata fra SUSTAIN 1 fordi komparatorarmen hadde tidligere fått esketamin neseppray under induksjonsfasen i SUSTAIN 1. Janssen bruker derfor justerte effektdata fra STAR\*D for å modellere komparatorarmen.

Behandlingsalternativene i STAR\*D er vist i Figur 4. Når det gjelder kostnader, bruker modellen ikke antidepressiver som beskrevet i TRANSFORM 2/3 eller STAR\*D, men antar en miks av følgende legemidler: duloksetin, escitalopram, sertralin, venlafaksin, fluoksetin, citalopram, bupropion og mirtazapin, vektet likt. Maks dosering iht. preparatomtalen, brukes for alle legemidlene. Janssen antar også at behandlingen består av kun ett legemiddel.

**Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener at verken TRANSFORM 2/3, SUSTAIN 1 eller STAR\*D reflekterer norsk klinisk praksis på en god måte. TRANSFORM 2/3 og SUSTAIN 1 hadde kun fire legemidler å velge mellom, hvorav det mest brukte i studien (duloksetin) ikke brukes i noen særlig grad i Norge pga. mangel på forhåndsgodkjent refusjon. Viktige mangler i TRANSFORM 2/3 og SUSTAIN 1 er knyttet til mangelen på medikamentell kombinasjonsbehandling og mangelen på informasjon om andelen pasienter som fikk strukturert psykologisk behandling i studiene versus norsk klinisk praksis. Ifølge nasjonal retningslinje for behandling av depresjon, anbefales det en kombinasjon av flere legemidler, samt strukturert psykologisk behandling. ECT er også en aktuell behandlingsform i norsk klinisk praksis, som ikke er tatt hensyn til i den helseøkonomiske analysen. Dette er bekreftet av norske kliniker. Dette fører mest sannsynlig til en underestimering av effekten av behandling gitt i norsk klinisk praksis, og vil kunne bidra til overestimering av mereffekt av esketamin i kombinasjon med SSRI eller SNRI i norsk klinisk praksis.

STAR\*D inkluderte ulike kombinasjonsbehandlinger, men ikke alle kombinasjoner er tilgjengelig i Norge. I tillegg er studien ganske gammel siden den startet i 2001 og ble avsluttet i 2006 (18). Klinisk praksis kan ha forandret seg etter denne studien. Det er også en del forskjeller mellom pasientene fra TRANSFORM, SUSTAIN, STAR\*D og norsk klinisk praksis. Dette beskrives nærmere i kapittel 3.4.1.

Når det gjelder kostnader, vil en maksdosering sannsynligvis føre til en overestimering av kostnader. Dette har imidlertid liten innvirkning på resultatene, da kostnadene for orale AD er lave.

Legemiddelverket benytter innsendt komparator, men gjør oppmerksom på at effekten av dagens behandling i norsk klinisk praksis sannsynligvis er bedre enn den som ligger til grunn i modellen/studiene på grunn av at pasienter i Norge mottar kombinasjonsbehandling med orale AD, strukturell psykologisk behandling samt eventuell ECT. Legemiddelverket mener derfor det er stor usikkerhet vedrørende om resultatene fra de kliniske studiene som er benyttet i modellen er overførbare til en norsk pasientpopulasjon.

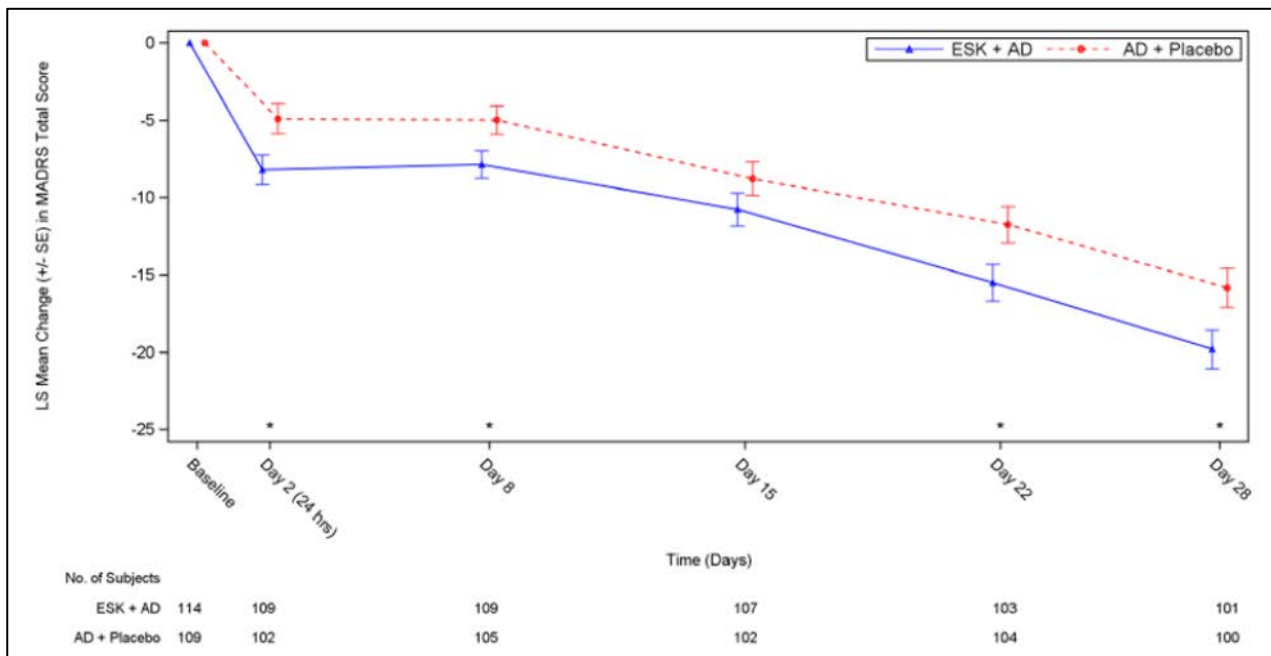
### 3.4 UTFALLSMÅL

#### 3.4.1 Effekt

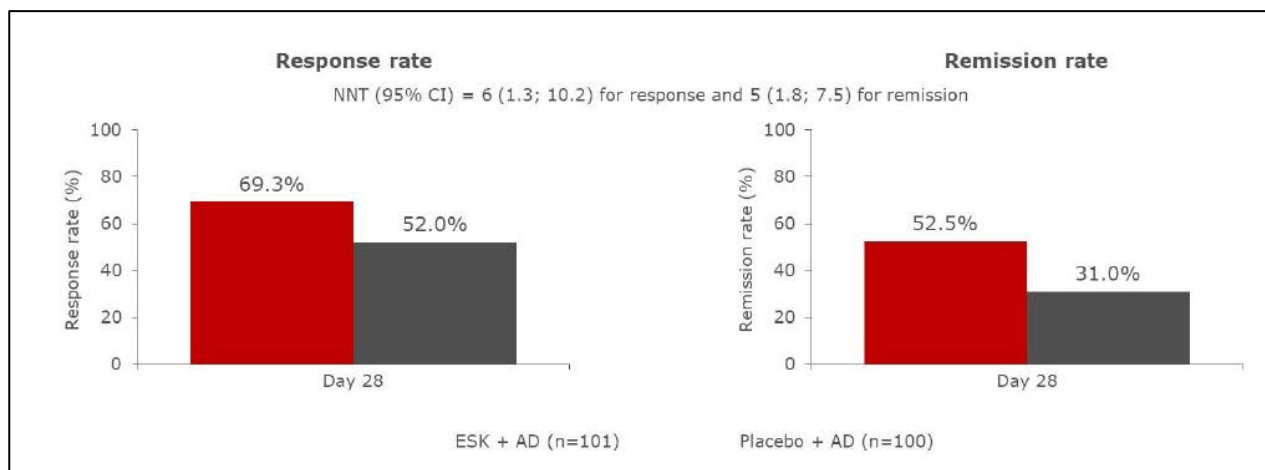
##### Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon for akutfasen består av TRANSFORM 2 og 3. For vedlikeholdsfasen er dokumentasjonen basert på SUSTAIN 1.

Det primære utfallsmålet i TRANSFORM 2 (pasienter 18-64 år, 4 uker lang randomisert fase) var endring i MADRS score fra baseline til dag 28, se Figur 5. Andelen som oppnådde respons (definert som  $\geq 50\%$  bedring i MADRS score fra baseline) var hhv. 69 % og 52 % for intervensjons- og komparatorarmen. Andelen som oppnådde remisjon (definert som MADRS score  $\leq 12$ ) var hhv. 52 % og 31 %, se Figur 6.

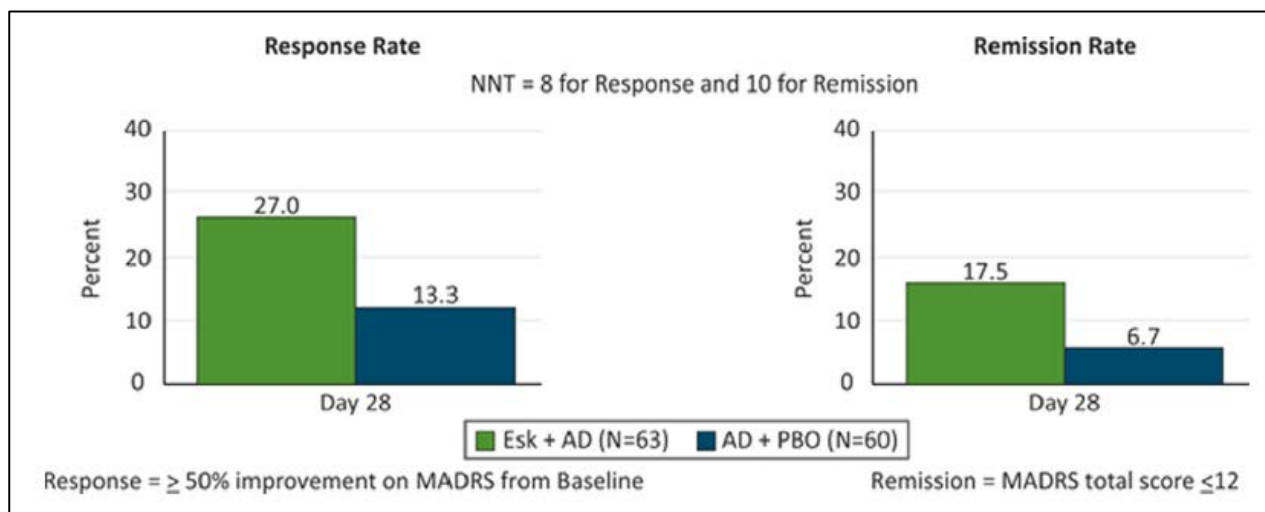


Figur 5 Endring i MADRS score fra TRANSFORM 2. (Kilde: Janssen).



Figur 6 Respons- og remisjonsrater fra TRANSFORM 2 (dag 28, «observed case»-analyse). (Kilde: Janssen)

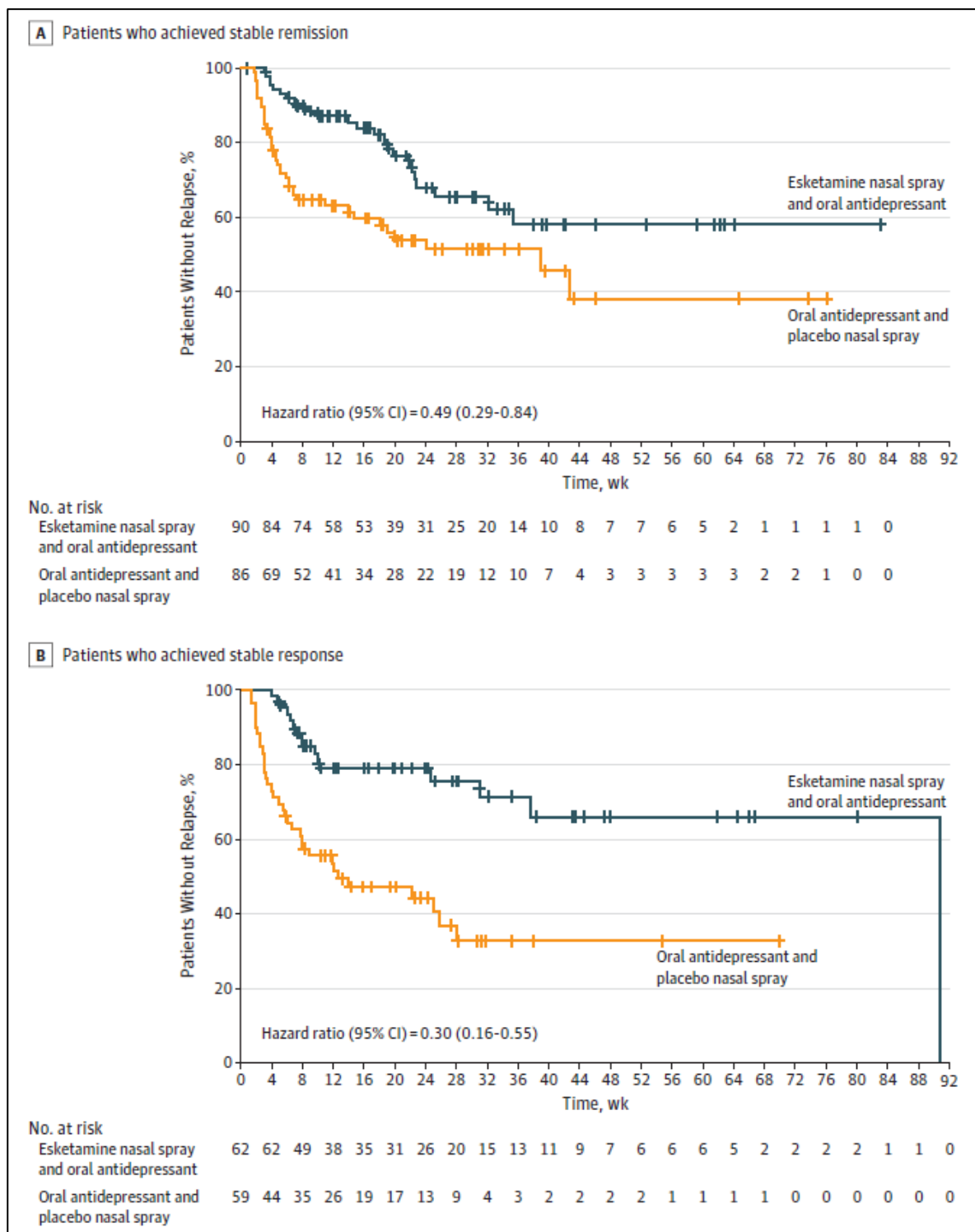
Det primære utfallsmålet i TRANSFORM 3, endring i MADRS score fra baseline til dag 28, oppnådde ikke statistisk signifikans mellom intervensjons- og komparatorarmen. Respons- og remisjonsrater vises i Figur 7.



Figur 7 Respons- og remisjonsrater fra TRANSFORM 3 (dag 28, «observed case»-analyse) (15).

SUSTAIN 1 var en hendelsesdrevet studie der man så på tid til tilbakefall hos pasienter som oppnådde enten respons eller remisjon. Det primære endepunktet var tid fra randomisering til første tilbakefall under vedlikeholdsfasen hos pasienter som var i stabil remisjon ved enden av optimaliseringsfasen. Et sekundært endepunkt var tilsvarende tid til tilbakefall hos pasienter som var stabile respondere (men som ikke var i remisjon). Vedlikeholdsfasen hadde variabel lengde, pasientene ble fulgt fram til tilbakefall, avsluttet studiemedisin eller til det prespesifiserte antallet hendelser var nådd. Median behandlingstid med esketamin neseppray var 17,7 uker for pasienter i remisjon. For pasienter klassifisert som respondere, var median behandlingstid 19,4 uker.



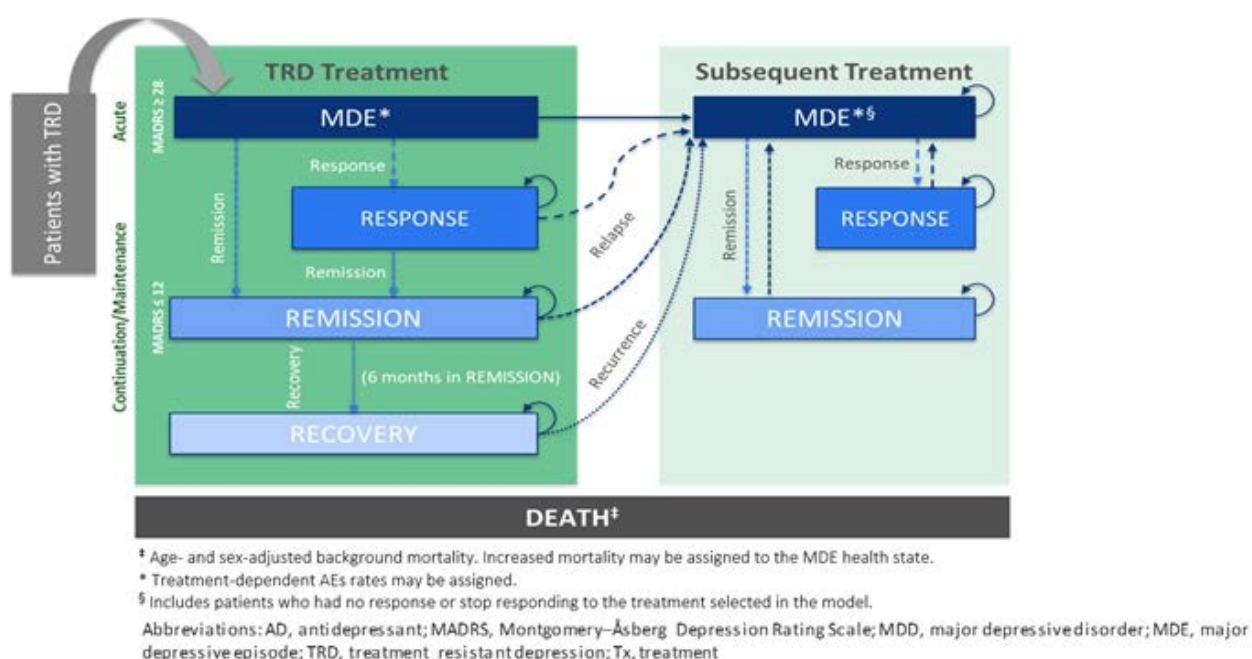


Figur 8 Kaplan-Meier data for tid til tilbakefall hos pasienter som oppnådde stabil remisjon i optimaliseringsfasen (A) eller hos pasienter som oppnådde stabil respons i optimaliseringsfasen (B) i SUSTAIN 1 (12).

## Innsendt helseøkonomisk modell

### Overgangssannsynligheter brukt i Markov-modellen

Vi viser til kapittel 4.1 for nærmere omtale av den helseøkonomiske modellen, som er av Markov-type med overgangssannsynligheter mellom ulike helsetilstander for pasientene (Figur 9).



Figur 9 Modellstruktur (Kilde: Janssen)

Janssen hentet overgangssannsynligheter mellom forskjellige helsetilstander fra en rekke kilder. Samtlige pasienter i modellen starter behandling for terapiresistent depresjon (TRD, mørkegrønn del av figuren over). For den akutte fasen ble 4 ukers overgangssannsynlighet for begge armer hentet fra TRANSFORM-2 studien (10). I løpet av akutfasen har pasientene mulighet til å oppnå respons eller remisjon, eller å begynne på annen etterfølgende behandling (lysegrønn del av figuren over) dersom de ikke responderer på akuttbehandlingen. Bare pasienter som oppnådde respons eller remisjon i akutfasen kan gå over til vedlikeholdsfasen. For vedlikeholdsfasen ble overgangssannsynligheter for esketamin + oral AD hentet fra den sentrale SUSTAIN-1-studien (randomisert esketaminarm) (12), mens en ekstern kilde STAR\*D (13) ble brukt for komparatorarmen (placebo + oral AD). Pasienter som får tilbakefall i vedlikeholdsfasen går videre til annen etterfølgende behandling. Overgangssannsynligheter ved etterfølgende behandling er hentet fra Edwards et al (14).

I SUSTAIN 1 er det en «ekte» komparatorarm for pasienter som har responderte på behandling med placebo + AD i TRANSFORM 1 og 2 studiene, samt komparatorarmer for pasienter som har blitt randomisert til placebo etter respons på esketamin (direkte-innrullerte pasienter og TRANSFORM pasienter). I den helseøkonomiske modellen benytter ikke Janssen data fra noen av disse placebo-armene

fra SUSTAIN studien. Ifølge Janssen gjenspeiler ikke den randomiserte placeboarmen i vedlikeholdsfasen i SUSTAIN-1 en ekte komparator da pasienter ble initiert og optimalisert på esketamin + oral AD før de ble randomisert til placebo + oral AD eller esketamin vedlikehold. Den «ekte» placebo armen kan heller ikke benyttes grunnet forhold ved populasjonen, dette beskrives mer i detalj senere.

Markov-modellen er bygget på følgende overgangssannsynligheter mellom helsestadiene som er benyttet i den helseøkonomiske analysen:

- Overgang fra MDE (Major depressive episode) til REMISSION (akutt fase). Terskelen som ble brukt i modellen for å oppnå remisjon var MADRS  $\leq$  12.
- Overgang fra MDE til RESPONSE (akutt fase). Respons er definert som  $\geq$  50% forbedring i MDD symptomer fra pasientens baseline MADRS-poengsum (men uten å oppnå terskel for remisjon: MADRS  $\leq$  12).
- Overgang fra RESPONSE til REMISSION (vedlikeholdsfase)
- Overgangssannsynligheter for tap av respons (vedlikeholdsfase), definert som overgangen fra RESPONSE til MDE.
- Overgangssannsynligheter for tilbakefall (vedlikeholdsfase), definert som overgangen fra REMISSION til MDE
- Overgangssannsynligheter for ny depressiv episode (vedlikeholdsfase), definert som overgangen fra RECOVERY til MDE og indikerer en ny depressiv episode, der den samme sammensatte frekvensen fra SUSTAIN-1 ble brukt på begge behandlingsarmene.

MDE er definert i modellen som en MADRS  $\geq$  28 hos pasienter som ikke responderte på minst to forskjellige orale AD-behandlinger med tilstrekkelig dosering og varighet. RECOVERY er definert som en utvidet asymptomatisk fase, oppnådd etter at en pasient forblir i tilbakefallsfri remisjon i 36 uker på rad (fra behandlingsstart i akutt fase).

Overgangssannsynlighetene antatt i Janssens base case er vist i Tabell 7. Datakilder og beregninger er nærmere beskrevet i Appendiks 3.

Tabell 7 Overgangssannsynligheter mellom helsestadiene som ble brukt i Janssens base case

Comparator	MDE to Remission*	MDE to Response*	Response to Remission†	Relapse†	Loss of response†	Recurrence†
Esketamine nasal spray plus oral AD	0.525	0.168	0.199	0.056	0.042	0.029
Oral AD	0.180	0.130	0.124	0.092	0.224	0.029

\*evaluated at the end of the acute phase (Day 28), study visit-adjusted placebo, based on TRANSFORM-2 only  $\dagger$  per four-week cycle, based on SUSTAIN-1 for esketamine+ oral AD and STAR\*D for placebo + oral AD, relapse= transition from remission til MDE, loss of response= transition from response to MDE, recurrence= transition from recovery to MDE.

### **Overgangssannsynligheter ved etterfølgende behandling (Subsequent Treatment)**

Overgangssannsynligheter ved etterfølgende behandling er basert på studien til Edwards et al (14), og er vist i tabellen under.

Tabell 8: Overgangssannsynligheter ved etterfølgende behandling

Treatment	Response†*	Remission†	Loss of Response†	Relapset
Subsequent treatment mix of Oral ADs	0.008	0.004	0.104	0.042

†Per four-week cycle

\*Response minus remission

### **Justering for en høy placeboeffekt i den akutte fasen**

Data fra TRANSFORM-2 ble brukt for Janssens base case for overgangssannsynligheter fra MDE til Respons og Remisjon.

Janssen mener at i TRANSFORM-2 viste respons / remisjonstallene for placebo nesenspray + oral AD høye placeboeffekter sammenlignet med andre studier på depresjon. Ifølge Janssen forventes ikke disse høye placeboeffektene i klinisk praksis. Derfor valgte Janssen å justere for placebo-effekten ved å redusere respons og remisjonsrate i komparatorarmen på bakgrunn av at det ble antatt mindre oppfølging (færre konsultasjoner) av pasienter i klinisk praksis enn det som var tilfellet i TRANSFORM-2. Estimer for nasal placebospray + oral AD etter justeringer for 7 konsultasjoner (dvs. 1 av 8 konsultasjoner ble opprettholdt i løpet av den akutte 4-ukersfasen) ble brukt i base case:

- Sannsynlighet for overgang fra MDE til respons for den orale AD-armen: 0,180 (i stedet for ujustert 0,310)
- Sannsynlighet for overgang fra MDE til remisjon for den orale AD-armen: 0,130 (i stedet for ujustert 0,210)

Janssen uttaler at den høye placeboeffekten i TRANSFORM-2 skyldtes høy forventning fra pasienten og intensiteten av terapeutisk kontakt. Høy forventning antas å skyldes bruk av en nesenspray som etterlater en bitter smak (også i nesensprøyen for placebo) og bevissthet om en undersøkelsesmedisin for behandling av depresjon, et sykdomsområde med et høyt uoppfylt behov.

Pasienter i placebo + oral AD-gruppe fulgte samme besøksplan som esketamin + oral AD i TRANSFORM-2. Den samme besøksplanen ville være nødvendig for esketamin i klinisk praksis, men ifølge Janssen, ikke for oral AD. I sin base case antok Janssen at pasienter på placebo + oral AD kun deltok på ett legebesøk i den akutte fasen, i motsetning til 8 besøk i TRANSFORM-2. Firmaet antok at hvert legebesøk la 0,804 poeng til MADRS-poengsummen. Disse ekstrapoengene var basert på en metaanalyse av 41 studier (19), der forfatterne viste at et ekstra oppfølgingsbesøk fører til 0,67-0,86 poeng reduksjon (forbedring) på en Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) skala. Janssen har brukt den lavere verdien på 0,67 og forholdet 1: 1,2 poengforbedring mellom HAM-D og MADRS for å komme til 0,804 poeng. Totalpoengene for 7 besøk (dvs. 5,628) ble deretter lagt til den opprinnelige MADRS-poengsummen i placebo + oral AD-

arm. Økningen i MADRS-score reduserte naturlig nok antall pasienter i remisjon fra 31% (ujustert) til 18% (justert for 7 besøk), samt antall pasienter i respons (fra henholdsvis 21% og 13%).

### **Legemiddelverkets vurdering**

#### ***Bruk av vektet TRANSFORM-2 og -3 data i stedet for TRANSFORM-2***

Den innsendte modellen er basert på data fra TRANSFORM-2 som ikke inkluderte pasienter over 65 år. I henhold til indikasjonen og forventet bruk i klinisk praksis mener Legemiddelverket det er urimelig og ikke inkludere pasienter over 65 år i den helseøkonomiske analysen. Effekten av behandling med esketamin i denne aldersgruppen er vurdert i TRANSFORM-3. På bakgrunn av dette etterspurte Legemiddelverket en oppdatert modell som inkluderte pasienter over 65 år med effektdata basert på TRANSFORM-3. Janssen sendte en oppdatert modell som inkluderte disse elementene. I den oppdaterte modellen ble effektdata vektet fra TRANSFORM-2 og TRANSFORM-3 etter andelen av pasientgruppen som ble antatt å være over 65 år. Janssen fant ikke norske data på andelen av pasienter over 65 år og benyttet data fra en upublisert dansk registerstudie. Den danske registerstudien rapporterte at andelen av pasienter over 65 år med TRD var 24,6 %. I modellen justerte Janssen dette tallet med en faktor på 0,6 og estimerte dermed at andelen av pasienter over 65 år var 12,8 %. Janssen begrunnet dette med at registerdataene viste at 60 % av pasientene med TRD har moderat eller alvorlig depresjon. Legemiddelverket mener denne justeringen er urimelig da registerdataene som er presentert ikke rapporterer aldersfordelingen ved ulike alvorlighetsgrader av TRD. Legemiddelverket legger derfor til grunn at aldersfordelingen til pasientene er den samme ved alle alvorlighetsgrader av TRD, dvs 24,6 %. Tilsvarende modell ble etterspurt av National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i forbindelse med metodevurderingen av behandling med esketamin i England. Basert på data fra Census of the Office of National Statistics fra 2011 antok NICE at 20,8% av pasientene med TRD var over 65 år (20). Det er begrenset kunnskap om forekomst av psykiske lidelser i ulike aldersgrupper i Norge og flere internasjonale studier har vist at forekomsten av psykiske lidelser er høyere blant unge voksne enn blant eldre (21). I mangel på norske data mener Legemiddelverket det er akseptabelt å bruke data fra registre i Danmark og England. Tallene fra Danmark og England er sammenlignbare, og som en pragmatisk tilnærming har Legemiddelverket valgt å estimere andelen av pasienter over 65 år i Norge som et gjennomsnitt av tallene fra Danmark og England. I den eksplorative analysen er det derfor antatt at andelen av pasienter over 65 år med TRD i Norge er 22,7 %. Legemiddelverket utførte sensitivitetsanalyser der andelen av pasienter over 65 år ble variert i modellen, men endringene hadde liten betydning for resultatene.

#### ***Justering for besøkseffekt i placebo-armen***

Legemiddelverket er ikke enig i at justering av effekt for antall besøk/legevisitter i placebo + oral AD-arm er passende. Hensikten med en vel gjennomført klinisk studie er å etablere en behandlingseffekt av en intervensjon, i et scenario hvor alt annet er likt. Riktig randomisering, blinding og lik tidsplanbesøk muliggjør eliminering av alle de andre faktorene som kan påvirke resultatet. Med andre ord antas den høye studieforventningen og oppfølgingsplanen på samme måte å redusere MADRS-poengsummen i begge armer og ved å trekke en arm fra en annen, forventes disse effektene å utjevnes.

Janssen regner med at besøksplanen vil bli mye redusert i den akutte fasen for oral AD. Ifølge nasjonale retningslinjer og norske kliniske eksperter trenger denne pasientpopulasjonen tett oppfølging (dvs. en gang per uke), og da særlig i den første perioden. Strukturert psykologisk behandling bør tilbys som et supplement til medikamentell behandling der AD ikke har gitt tilfredsstillende respons.

Til slutt mener Legemiddelverket ikke at det er hensiktsmessig å legge 0,804 MADRS-poeng til hvert studiebesøk. Denne verdien ble ikke avledet fra esketamin-studien, den var heller basert på en uavhengig studie der effekten av ekstra besøk ble målt i en annen skala; HAM-D. Legemiddelverket mener at å tillate placebojustering vil overvurdere behandlingseffekten av esketamin.

Følgelig velger Legemiddelverket å bruke ujusterte estimater fra vektet TRANSFORM-2 og-3 for den akutte fasen:

- Sannsynlighet for overgang fra MDE til remisjon for placebo + AD-arm: 0,255 (i stedet for 0,150 for et justert estimat)
- Sannsynlighet for overgang fra MDE til respons for placebo + AD-arm: 0,177 (i stedet for 0,108 for justert estimat)

#### ***Bruk av STAR\*D som kilde til overgangssannsynligheter for placebo i vedlikeholdsfasen***

Janssen bruker SUSTAIN-1-data for esketamin + oral AD og STAR\*D-data for komparatorarmen for følgende overgangssannsynligheter etter akutfasen på fire uker: Tilbakefall (overgang fra remisjon til MDE) og Tap av respons (overgang fra respons til MDE). Janssen opplyser at bruken av SUSTAIN-1-data for placebo + oral AD (dvs. randomisert placebo) i vedlikeholdsfasen er upassende da alle pasientene fikk esketamin + oral AD ved induksjon.

Legemiddelverket støtter ikke bruk av ujusterte eksterne data som kilde til sammenligningsdata her, ettersom bruken anses som en naiv sammenligning.

STAR\*D besto av akutte behandlingstrinn (1 til 4) for både MDD og TRD og oppfølgingsfaser. Trinn 3 viser til pasienter som har hatt to orale AD-behandlingsvikt (tilsvarer første linje TRD). Trinn 4 viser til pasienter som har hatt tre behandlingssvikt (andre linje TRD). De som oppnådde remisjon og tolererte akutt behandling, kunne komme inn i en mer langsiktig (12-måneders) naturalistisk oppfølgingsfase, og det samme kan de med minst en meningsfull forbedring og akseptabel tolerabilitet. Remisjon i STAR\*D hadde en strengere definisjon enn i SUSTAIN-1. Pasienter i STAR\*D måtte være depresjonsfrie for å bli definert som å være i remisjon, mens pasienter i SUSTAIN-1 kunne ha mild depresjon.

For Markov-modellen var overgangssannsynligheter fra STAR\*D basert på digitaliserte Kaplan-Meier (KM) plott fra publikasjonen (13). Et KM-plott for tilbakefall for deltakere som gikk inn i oppfølgingsfase i remisjon ble brukt for å utlede en 4 ukers tilbakefallsrisiko på 9,2%. Denne overgangssannsynligheten er sammenlignbar med den som er avledet for den randomiserte placebo-armen i SUSTAIN-1 (dvs. 12,3%). For tap av respons sannsynlighet ble et KM-plott for pasienter som gikk inn i en oppfølgingsfase med en "tilstrekkelig" fordel av akutt behandling, brukt. Det er uklart hvordan den "tilstrekkelig" fordelen fra STAR\*D passer med definisjonen av respons i SUSTAIN-1. Den beregnede overgangssannsynligheten fra STAR\*D var 22,4% sammenlignet med 14,9% i den randomiserte placebogruppen fra SUSTAIN-1.

Inkluderings- og eksklusjonskriteriene mellom STAR\*D og SUSTAIN-1 er ganske like. Hovedforskjellen er inkludering av eldre pasienter i STAR\*D (18-75 vs 18-65 år i SUSTAIN-1), og forskjellige regler for oppstart av en neste behandlingslinje (manglende remisjon eller ingen toleranse for behandlingstrinnet i STAR\*D vs manglende respons (forbedring av  $\leq 25\%$ ) i SUSTAIN-1).

Det er noen viktige forskjeller i pasientkarakteristikker mellom STAR\*D (linje 3 og 4) og SUSTAIN-1 (entrolled set, N = 705). STAR\*D-populasjonen har lavere alvorlighetsgrad av depresjonssymptomer (QIDS 16,9 = MADRS 30) sammenlignet med SUSTAIN-1 (MADRS 38). Selv om alderen er lik, var alderen ved første depressive episode (MDE) lavere i STAR\*D (26 år) sammenlignet med gjennomsnittsalderen på 32 år ved første MDD-diagnose i SUSTAIN-1. Gjennomsnittlig varighet av gjeldende episode var mye lenger i SUSTAIN-1 (112-122 uker) enn i STAR\*D (28 uker). Flertallet av pasientene i SUSTAIN-1 (dvs. 65%) hadde hatt 2-5 MDE-er, inkludert den nåværende, mens i STAR\*D var gjennomsnittlig antall episoder omtrent 7,5. Det var flere menn inkludert i STAR\*D.

Ulike måleinstrumenter ble brukt i STAR\*D og esketamins kliniske studieprogram for å måle responsen (Tabell 9). I STAR\*D ble Quick Inventory of Depressive Symptomology-Self Report (QIDS-SR16) og Hamilton Rating Scale of Depression (HRSD17) brukt, mens MADRS ble brukt i det kliniske studieprogrammet for esketamin. QIDS er en 16-elements instrument som brukes til å måle alvorlighetsgraden av depresjon og administreres av pasienter; HRSD er et instrument med 17 elementer og administreres av kliniker; mens MADRS er et instrument med 10 elementer, som administreres av kliniker og har en stor følsomhet for endring. Responsen er definert som minst 50% reduksjon i alle forskjellige vurderingsverktøy.

Tabell 9 Kriterier for helsetilstander i de forskjellige verktøyene

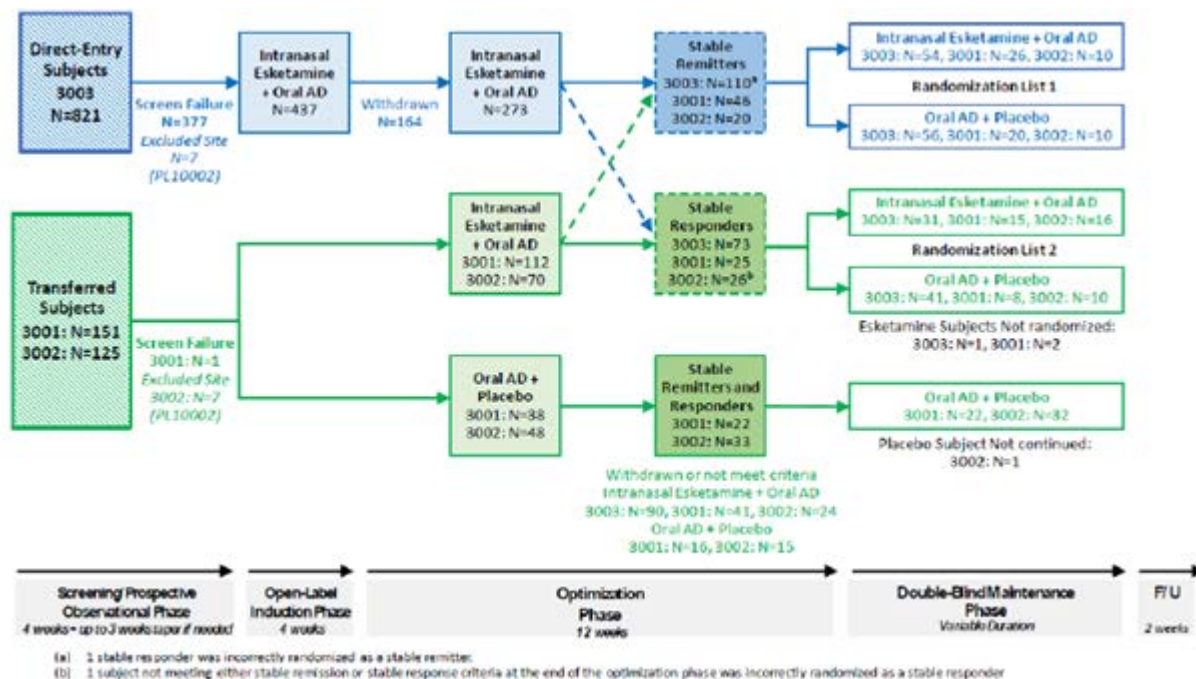
	STAR*D		Esketamine clinical trial programme
	QIDS-SR <sub>16</sub> <sup>9</sup>	HRSD <sub>17</sub> <sup>10</sup>	MADRS <sup>11</sup>
<b>No depression</b>	0-5	0-7	0-6
<b>Mild</b>	6-10	8-13	7-19
<b>Moderate</b>	11-15	14-19	20-34
<b>Severe</b>	16-20	20-25	35-60
<b>Very severe</b>	21-27	26-52	
Response	$\geq 50\%$ improvement <sup>12</sup>	$\geq 50\%$ improvement <sup>12</sup>	$\geq 50\%$ improvement <sup>6</sup>
<b>Remission</b>	$\leq 5$ <sup>12</sup>	$\leq 7$ <sup>12</sup>	$\leq 12$ <sup>6</sup>
<b>Relapse</b>	$\geq 11$ <sup>12</sup>	$\geq 14$ <sup>12</sup>	$\geq 22$ <sup>8</sup>

Tidsplanen for klinikkbesøk og -vurderinger var mye hyppigere i vedlikeholdsfasen til SUSTAIN-1 (MADRS samlet hver uke, klinikkbesøk annenhver uke) enn i oppfølgingsfasen i STAR\*D (QIDS-SR16 samlet hver måned, klinikkbesøk hver 2. eller 3. måned). Dette er spesielt problematisk ettersom hyppige klinikkbesøk ser ut til å blåse opp respons / remisjon (19). Legemiddelverket mener at behandlingseffekten av esketamin + oral AD i vedlikeholdsfasen vil bli overvurdert hvis den sammenlignes med STAR\*D.

Totalt sett er det mange viktige forskjeller mellom studiene, noe som utelukker bruk av STAR\*D som en kilde til overgangssannsynligheter for tilbakefall og tap av respons. Studiene er for heterogene, og definisjonen av endepunktene, vurderingsverktøyene og vurderingsplanen er ikke på linje.

### Bruk av SUSTAIN-1 som kilde til overgangssannsynligheter i vedlikeholdsfasen

SUSTAIN-1 bestående av 3 faser; ublind 4-ukers induksjon (bare *direct entry*), 12-ukers optimaliseringsfase og langvarig dobbeltblind vedlikeholdsfasen (Figur 10). Respondentene fra TRANSFORM-1 og -2 (*transferred entry*) fortsatte til optimaliseringsfasen i SUSTAIN-1. De som fikk placebo + oral AD i TRANSFORM-1 og -2 fortsatte å motta placebo + oral AD under optimalisering og vedlikehold på en blind måte. Denne "ekte placebogruppen" ble ikke randomisert i SUSTAIN-1.



Figur 10 Pasientflyt i SUSTAIN-1 (8)

I Markov-modellen brukes overgangssannsynligheter basert på induksjonsfasen og vedlikeholdsfasen. Resultatene fra optimaliseringsfasen fra SUSTAIN-1 ble ikke inkludert i modellen. Dette er problematisk ettersom 35% av pasientene trakk seg fra optimaliseringsfasen av flere årsaker, og hovedsakelig på grunn av ikke å oppfylle kriteriene for stabil remisjon og stabil respons (23,3%) (Tabell 10). Man kan heller ikke utelukke at pasientene kan ha trukket seg fra studien fordi de har hatt en annen opplevelse av nyttig



respons enn hva som var predefinert. Generelt ved behandling av depresjon er det en utfordring at en stor andel av pasientene avslutter behandling, og i det norske handlingsprogrammet er det henvist til at undersøkelser tyder på at 30 prosent av pasienter med depresjon slutter å ta AD i løpet av den første måneden, mens opp mot 50 prosent slutter i vedlikeholdsfasen (3). Ved å utelate optimaliseringsfasen antas det i modellen at alle pasienter i remisjon og pasienter med respons fra induksjon vil opprettholde statusen, noe som ikke er tilfelle. Derfor mener Legemiddelverket at andelen pasienter med respons og i remisjon er overvurdert i modellen. Populasjonen i vedlikeholdsfasen har en kunstig høy andel med pasienter med respons og pasienter i remisjon.

Tabell 10 Årsaker til seponering i optimaliseringsfasen (Kilde: Janssen)

<b>TSIDS05A: Study Completion/Withdrawal Information; Optimization Phase (Study ESKETINTRD3003: Safety (OP) Analysis Set)</b>	
	Intranasal Esk + Oral AD (N=455)
Continued to maintenance phase	297 (65.3%)
Withdrawn during optimization phase	158 (34.7%)
Adverse event	5 (1.1%)
Lack of efficacy	8 (1.8%)
Lost to follow-up	2 (0.4%)
MADRS total score $\geq 22$ for 2 consecutive visit (a)	14 (3.1%)
Protocol violation	4 (0.9%)
Withdrawal by subject	8 (1.8%)
Other	10 (2.2%)
Subject does not meet criteria for continuing into the next phase	107 (23.5%)
Subject does not meet criteria for stable remission or stable response	106 (23.3%)
Subject missed $\geq 3$ MADRS assessments (b)	1 (0.2%)

(a) This criterion applies to subjects prior to Protocol Amendment 3.

(b) This criterion applies to subjects prior to Protocol Amendment 4.

Mangel på blinding i induksjonsfasen for pasienter med direkte inngang (*direct entry*) i SUSTAIN-1 er en annen svakhet. Spesifikt kan bruken av et aktivt medikament i et nesprayleveringssystem ha ført til høy studieforventning og en økning av responsraten. Selv i den randomiserte fasen av SUSTAIN-1, kan det stilles spørsmål om pasientene reelt sett er blindet. Ettersom alle randomiserte pasienter først fikk esketamin + oral AD og opplevde den beroligende effekten av stoffet, er det forventet at de vil merke endringen fra esketamin + oral AD til placebo + oral AD. Det er ukjent hvordan ev. gjenkjennelse av behandlingen har påvirket resultatene, men da definisjonen av respons / tilbakefall var basert på en subjektiv vurdering, kan en responskjevhet ikke utelukkes.

Den største begrensningen ved å bruke den randomiserte orale AD-armen fra SUSTAIN-1 som en kilde til overgangssannsynligheter for vedlikeholdsfasen er at alle disse pasientene fikk esketamin ved induksjon. Siden de pasientene som ble randomisert til oral AD hadde mottatt (og respondert på) tidligere behandling med esketamin + oral AD, var det uklart om tilbaketreking av esketamin kan påvirke deres tap av respons eller risiko for tilbakefall. Legemiddelverket har bedt Janssen om overgangssannsynligheter basert på responderende placebo-pasienter fra TRANSFORM-1 og -2 som kom inn i SUSTAIN-1. Disse "ekte

placebo” -pasienter har ikke fått esketamin på noe tidspunkt og har forblitt blindet under SUSTAIN-1. Legemiddelverket erkjenner at det er en svakhet at pasientpoolen er liten (55 pasienter i vedlikeholdsfasen), men mener samtidig at det er positivt at pasientene ble randomisert til placebo-behandling i TRANSFORM og er inkludert i SUSTAIN-1 på samme grunnlag som esketamin-pasientene ved at de har hatt respons på behandlingen. Legemiddelverket hadde derfor håpet at denne kohorten kunne representere placeboarmen bedre enn randomisert placebo fra SUSTAIN-1 eller STAR \* D. Janssen uttalte at pasienter på "ekte placebo" ikke er sammenlignbare med den randomiserte esketamin-armen i SUSTAIN-1 da placebo-pasienter overført fra TRANSFORM-2 var mindre forbehandlet enn esketamin-gruppen (Tabell 11). Overgangssannsynlighetene for "ekte placebo" ble derfor ikke gitt. I stedet ga Janssen en sensitivitetsanalyse der overgangen for tilbakefall var lik mellom esketamin og placebo. Denne tilnærmingen resulterte i en økning i IKER fra 153 188 nok (Janssens base case) til 270 623 nok.

Tabell 11 Sammenligning av den randomiserte esketaminarmen (direct+transferred entry) med "ekte placebo" -armen (kun transferred entry) når det gjelder  $\geq 3$  tidligere behandlingssvikt.

Recruitment source	Study phase	Patients with 3 or more previous treatment failures (n/N, %)		
		ESK	PBO	p
All (TRD3001 + TRD3002 + direct entry)	Induction	██████████	██████████	██████████
	Optimization	██████████	██████████	██████████
	Maintenance	██████████	██████████	██████████
TRD3001	Induction	██████████	██████████	██████████
	Optimization	██████████	██████████	██████████
	Maintenance	██████████	██████████	██████████
TRD3002	Induction	██████████	██████████	██████████
	Optimization	██████████	██████████	██████████
	Maintenance	██████████	██████████	██████████
Direct entry	Induction	██████████	█	█
	Optimization	██████████	█	█
	Maintenance	██████████	█	█

Samlet sett er alle tre kilder til overgangssannsynligheter for placebo i vedlikeholdsfasen av dårlig kvalitet. Legemiddelverket velger å bruke den randomiserte placebo-armen fra SUSTAIN-1 som hovedkilde, men understreker at den ikke er ideell på grunn av tvilsom blinding og bruk av esketamin i induksjonsfasen. Legemiddelverkets base case overgangssannsynlighet for vedlikeholdsfasen for placebo er følgende:

- 0,123 for tilbakefall
- 0,149 for tap av respons

Overgangssannsynligheter for placebo i vedlikeholdsfasen basert på data fra STAR\*D er vist som en scenarioanalyse i kap 4.2.3.

### **Overgangssannsynligheter ved etterfølgende behandling (Subsequent Treatment)**

Overgangssannsynlighetene ved etterfølgende behandling er basert på studien til Edwards et al, som var en systematisk kunnskapsoppsummering med tilhørende økonomiske evaluering av pasienter med TRD i England. Legemiddelverket har ikke gjort en grundig vurdering av hvorvidt denne studien er representativ for norsk klinisk praksis og i hvilken grad studieresultatene er overførbare, men Legemiddelverket mener studien er en relevant kilde for å modellere overgangssannsynlighetene ved etterfølgende behandling. Legemiddelverket utførte sensitivitetsanalyser der disse overgangssannsynlighetene ble endret (se kap. 4.2.3). Sensitivitetsanalysene viste at resultatene av analysen ikke er veldig følsom for endringer i overgangssannsynlighetene som benyttes ved etterfølgende behandling, og Legemiddelverket har derfor akseptert at overgangssannsynligheter ved etterfølgende behandling er basert på studien til Edwards et al.

### **Dødelighet**

I tillegg til bakgrunnsdødelighet fanges selvmordsrelatert dødelighet i modellen for MDE- og responshelsetilstandene. Totalt fullførte selvmordsrater (4,7%) rapportert for pasient med TRD ble lagt til bakgrunnsdødeligheten for pasienter i MDE. Overdødeligheten var basert på en metaanalyse basert på 30 studier som undersøkte suicidalitet (22). Det ble antatt av Janssen at pasienter som responderte, har halvparten av denne selvmordsrisikoen.

Ved å anvende den overdødeligheten på MDE-tilstand, modelleres en samlet høyere dødelighet i placebo+oral AD-armen. Dette er fordi flere pasienter forble i MDE-tilstanden. Selv om det er erkjent at pasienter med MDE vil oppleve høyere suicidalitet, er det ikke vist en høyere dødelighet av placebo+oral AD vs esketamine + oral AD av TRANSFORM-2 og SUSTAIN-1, og studiene var heller ikke designet for å undersøke dette. Studiene ekskluderte pasienter som hadde selvmordstanker innen seks måneder før screening. Det ble rapportert om 3 dødsfall grunnet selvmord hos pasienter behandlet med esketamin i det kliniske programmet, men disse ble ikke ansett som relatert til esketaminbehandlingen. Ingen død ble rapportert i den orale AD-gruppen.

Legemiddelverket har fjernet overdødelighet fra MDE- og Respons-tilstandene. Som resultat er det ingen økende levetidsgevinst i modellen på grunn av behandling med esketamin sammenlignet med behandling med orale AD alene. Legemiddelverket har imidlertid endret modellen slik at dødeligheten blir lik i begge armer, men med høyere dødelighet for pasienter med depresjon enn for den generelle befolkningen.

Legemiddelverket har basert overdødeligheten for pasienter med depresjon på Helseundersøkelsen i Trøndelag (HUNT) -studien til Mykletun et al fra 2009 (23) som rapporterte at pasienter med depresjon hadde en 52 % høyere dødelighet av alle årsaker enn den generelle befolkningen (justert HR: 1,52; 95% KI: 1,35-1,72). Studien er imidlertid basert på et gammelt datasett fra 1995-1997 og omhandler pasienter med depresjon generelt. Pasienter med moderat til alvorlig depresjon og TRD har kanskje høyere overdødelighet enn pasienter med depresjon generelt, og det er derfor usikkerhet knyttet til hvilken grad overdødeligheten fra Mykletun et al. er overført for pasienter med TRD i klinisk praksis i Norge i dag. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener generelt at effektiv behandling av MDE bedrer overlevelse, og at behandling med esketamin kan ha potensial til å forbedre overlevelse for pasienter med MDE sammenlignet med behandling med orale AD. Dette er imidlertid ikke vist i de kliniske studiene. Endringene som er gjort i antagelser rundt dødelighet i den eksplorative analysen har imidlertid liten betydning for resultatene i den helseøkonomiske analysen, sammenlignet med antagelsene som ble benyttet i Janssen sin basecase analyse.

Det er utføres studier på effekten av esketamin hos pasienter med selvmordstanker, og det er også bestilt en metodevurdering av esketamin for denne pasientgruppen.

### **Oppsummering**

Legemiddelverket velger å bruke vektet TRANSFORM-2 og -3 (i proporsjon 0,773 : 0,227) for overgangssannsynligheter i den akutte fasen i stedet for bare TRANSFORM-2.

Legemiddelverket er ikke enig i at justering for en høy placeboeffekt i den akutte fasen er passende. Følgelig velger Legemiddelverket å bruke ujusterte estimater fra TRANSFORM-2 og -3 for den akutte fasen.

Legemiddelverket støtter ikke bruk av ujusterte eksterne STAR\*D data som kilde til overgangssannsynligheter for placebo i vedlikeholdsfasen. Det var forskjeller i pasientkarakteristikker mellom STAR\*D og SUSTAIN-1. Remisjon i STAR\*D hadde en strengere definisjon enn i SUSTAIN-1. I tillegg ble ulike verktøy brukt i STAR\*D og esketamin klinisk studieprogram for å måle responsen.

Alternativ bruk av SUSTAIN-1 som kilde til overgangssannsynlighet for vedlikeholdsfasen har mange begrensninger. Resultatene fra optimaliseringsfasen fra SUSTAIN-1 ble ikke inkludert i modellen, og Legemiddelverket mener at ratene for respons og remisjon er overvurdert i modellen. Manglende reell blinding er også et problem.

Den største begrensningen ved å bruke den randomiserte orale placebo + AD-armen fra SUSTAIN-1 som en kilde til overgangssannsynlighetene for vedlikeholdsfasen, er at alle disse pasientene fikk esketamin ved induksjon. På grunn av mangelen på en bedre kilde til effektivitetsdata for placebo, velger Legemiddelverket likevel å benytte randomisert placebo fra SUSTAIN-1. Modellresultatene er følsomme for størrelsen på den relative behandlingseffekten i vedlikeholdsfasen (Kap 4.2.3).

Til slutt aksepterer ikke Legemiddelverket bruken av overdødelighet i MDE- og Respons-tilstandene. I stedet legges en overdødelighet med HR=1,52 for pasienter med depresjon sammenlignet med den generelle befolkningen.

Tabell 12 Helsetilstander for overgangssannsynligheter som ble brukt i Legemiddelverkets base case. Endringer fra Janssens base case i rødt.

Comparator	MDE to Remission*	MDE to Response*	Response to Remission**	Relapse**	Loss of response**	Recurrence**
Esketamine nasal spray plus oral AD	0.445	0.152	0.199	0.056	0.042	0.029
Placebo nasal spray plus oral AD	0.255	0.177	0.124	0.123	0.149	0.029

Kilder: \*vektet TRANSFORM-2 og -3, ingen justering for placeboeffekt, \*\*SUSTAIN-1

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

De vanligst observerte bivirkningene hos pasienter med behandlingsresistent depresjon behandlet med esketamin i studieprogrammet var svimmelhet (30%), kvalme (27%), dissosiasjon (26%), hodepine (24%), somnolens (18%), vertigo (18%), dysgeusi (17%), hypesesi (11%) og oppkast (10%) (7).

Esketamin nesesypray har en del virkninger som gjør at pasientene skal observeres etter administrasjon, og i preparatomtalen presenteres forsiktighetsregler (7).

Dissosiasjon ble rapportert som forbigående og selvbegrensende og forekom på doseringsdagen. Dissosiasjonssymptomer opphørte vanligvis innen 1,5 timer etter dosering og alvorlighetsgraden ble ofte redusert over tid ved gjentatte behandlinger (7).

Bivirkningene sedasjon (9,1%) og somnolens (18,0%) var hovedsakelig av mild eller moderat alvorlighetsgrad, forekom på doseringsdagen og opphørte spontant samme dag. Sedative effekter opphørte vanligvis innen 1,5 timer etter dosering. I motsetning til dissosiasjon var insidensen av somnolens relativt stabil over tid ved langtidsbehandling. I esketamin studieprogrammet ble nesesypraten gitt i kontrollerte doser med helsepersonell tilgjengelig. Ved tilfeller av sedasjon ble det ikke observert symptomer på respirasjonsforstyrrelser, men preparatomtalen beskriver at det likevel er nødvendig med nøye overvåking for sedasjon og respirasjonshemming (7).

I studieprogrammet var hypertensjon en vanlig bivirkning. Esketamin kan forårsake en forbigående økning i systolisk og/eller diastolisk blodtrykk. En betydelig blodtrykksøkning kan oppstå etter en enhver behandlingsrunde. Blodtrykket skal derfor måles ca. 40 minutter etter dosering og deretter som klinisk indisert til verdiene faller (7).

Av totalt 1 861 pasienter behandlet med esketamin nesesypray i fase 2- og 3-studiene, ble det rapportert syv dødsfall, alle i intervensjonsarmen. Tre dødsfall skyldtes selvmord, som antas som ikke relatert til behandlingen med esketamin nesesypray.

### **Innsendt helseøkonomisk modell**

Modellen inkluderer bivirkninger opplevd av  $\geq 5\%$  av pasientene i enten intervensjons- eller komparatorarmen i TRANSFORM2. Janssen antar at pasienter i vedlikeholdsfasen har tilvennet seg behandlingen etter fire ukers behandling i akutfasen. Janssen antar derfor at bivirkninger kun inntreffer i akutfasen. Det er antatt én dags varighet av bivirkningene, da de fleste av de observerte bivirkningene i TRANSFORM2 gikk over i løpet av observasjonstiden (90 minutter) etter administrasjon av esketamin neseppray. Nyttetapsvektene er basert på eksterne studier eller antakelser.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Det er ikke begrunnet hvorfor Janssen velger å kun bruke TRANSFORM2 for å modellere bivirkninger i den helseøkonomiske modellen. Både TRANSFORM3 og SUSTAIN 1 har bivirkningsdata for akutfasen. Nyttetap hentes fra eksterne kilder og antakelser, da det ikke ble samlet inn data på dette i de aktuelle studiene. De fleste bivirkningene var av en forbigående art, og gikk over innen 90 minutter etter administrasjon. Janssen har antatt én dags varighet i modellen, noe som er konservativt. På den andre siden ville inklusjon av bivirkninger fra de andre studiene kunne øke frekvensen.

Janssen antar videre at bivirkninger kun inntreffer i akutfasen, og ikke i vedlikeholdsfasen. De antar dette skyldes at pasientene er tilvendt behandlingen innen de kommer til vedlikeholdsfasen. Legemiddelverket har ikke sett data på dette som verken bekrefter eller avkrefter denne antakelsen.

Totalt sett har bivirkninger liten påvirkning på modellresultatene, og Legemiddelverket aksepterer derfor måten dette er modellert på i denne metodevurderingen.

*Legemiddelverket aksepterer modelleringen av bivirkninger.*

### **3.4.3 Helsenytt/helsetap**

#### **Innsendt dokumentasjon**

Beregninger av helsenytt er basert på studiedata fra TRANSFORM-2 og TRANSFORM-3, der det ble benyttet et generisk instrument for å måle helserelatert livskvalitet (HRQoL) hos studiedeltakerne. Instrumentet som ble benyttet var EQ-5D-5L. HRQoL målt med EQ-5D-5L ble konvertert til EQ-5D-3L med britiske tariffer etter metoden utviklet av van Hout al. 2012 (24). Basert på vektning av data<sup>5</sup> fra TRANSFORM-2 og TRANSFORM-3 ble det estimert spesifikke nyttevekter til helsestadiene MDE, RESPONSE og REMISSION som er inkludert i den helseøkonomiske modellen. På grunn av kort studielengde i TRANSFORM-2 og 3 kan ikke disse studiene brukes til å estimere HRQoL i helsestadiet RECOVERY. HRQoL i RECOVERY ble derfor antatt å ha samme nyttevekt som ved REMISSION. Janssen vurderte at nyttevektene fra de kliniske studiene var høye sammenlignet med andre studier, og inkluderte

---

<sup>5</sup> Tilsvarende metode som er benyttet i forbindelse med effektdata fra TRANSFORM-2 og TRANSFORM-3.

også et scenario der HRQoL var basert på en studie fra 2007 som undersøkte HRQoL hos pasienter med moderat til alvorlig depresjon i primærhelsetjenesten i Sverige (25).

### Innsendt helseøkonomisk modell

Livskvalitetsvektene som er benyttet i den helseøkonomiske analysen er vist i tabell under.

Tabell 13: Livskvalitetsvekter benyttet i den helseøkonomiske modellen (Kilde: Janssen)

Helsestadie	Nyttevekt
MDE	0,438
RESPONSE	0,767
REMISSION	0,861
RECOVERY	0,861

Tilsvarende livskvalitetsvekter basert på den svenske studien var 0,27, 0,46 og 0,81 for henholdsvis helsestadiene MDE, RESPONSE og REMISSION.

I den innsendte modellen har Janssen inkludert redusert livskvalitet som følge av bivirkninger ved behandling. Janssen kommenterer at dette er et konservativt scenario fordi livskvalitetsvektene som er benyttet i modellen er basert på studiedata, og at reduksjon i HRQoL som følge av bivirkninger vil være fanget opp i dataene fra de kliniske studiene. Janssen har kommentert at å inkludere reduksjon i HRQoL som følge av bivirkninger ved behandling utover det som er målt i studien derfor vil kunne føre til dobbelttelling av reduksjon i HRQoL.

### Legemiddelverkets vurdering

Livskvalitetsvektene som benyttes i modellen er basert på data fra de kliniske studiene TRANSFORM2 og TRANSFORM3. Konverteringen av HRQoL fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L i TRANSFORM-2 og TRANSFORM-3 er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Det er derimot ikke benyttet studiedata fra SUSTAIN-1 som også innhentet data på HRQoL med EQ-5D-5L. Legemiddelverket var skeptiske til om HRQoL målt i akutt fase i TRANSFORM2 og 3 også er representativt for vedlikeholdsfasene i modellen, og mener data fra oppfølgingsstudien SUSTAIN-1 ville vært en bedre kilde for livskvalitetsvektene som er benyttet ved vedlikeholdsbehandling. Legemiddelverket etterspurte data på HRQoL fra SUSTAIN-1, men Janssen hevdet at studiedesignet til SUSTAIN-1 gjorde at studien ikke var egnet til å kalkulere nyttevekter og at data tyder på at HRQoL for pasienter i remisjon vedvarer utover den akutte fasen (se svar fra Janssen i appendiks 4). Janssen utførte også et systematisk litteratursøk for å identifisere andre relevante studier som har målt HRQoL hos pasienter med TRD. Litteratursøket ble utført av eksterne konsulenter som konkluderte med at med data på HRQoL fra de kliniske studiene av esketamin er mest representative i forbindelse med metodevurdering av esketamin. Det er imidlertid stor variasjon i målt HRQoL mellom ulike studier på pasienter med TRD og det er derfor en vesentlig usikkerhet forbundet med nyttevektene som benyttes i modellen (26). Legemiddelverket er enig med Janssen i at målingene av HRQoL virker høye. Nyttvektene som legges til grunn i helsestadiene REMISSION og RECOVERY er høyere enn det som antas ved tilsvarende alder for den generelle befolkningen i Norge (se tabell 29 i appendiks 1), basert på studien til Stavem et al fra 2018 (27). Legemiddelverket anser det imidlertid som lite sannsynlig at pasienter med

alvorlig TRD har høyere livskvalitet enn den generelle befolkningen selv om de er i REMISSION/RECOVERY. Nyttevektene som er inkludert i modellen har stor betydning for resultatene, og Legemiddelverket har derfor utført scenarioanalyser der nyttevektene endres (se kap 4.2.3).

Legemiddelverket støtter vurderingen til Janssen om at reduksjon i HRQoL i forbindelse med bivirkninger sannsynligvis er fanget opp i de kliniske studiene, og at inklusjon av bivirkninger ved behandling utover det som er målt i studien vil kunne representere dobbelttelling av reduksjon i HRQoL relatert til bivirkninger. Legemiddelverket har derfor satt reduksjon i HRQoL som følge av bivirkninger til null i den helseøkonomiske modellen. HRQoL relatert til bivirkninger har minimal betydning for resultatene i den helseøkonomiske analysen.

*Legemiddelverket benytter nyttevektene som er brukt i den helseøkonomiske modellen, men mener det er stor usikkerhet knyttet til nyttevektene etter den akutte fasen. Legemiddelverket antar at reduksjon i HRQoL relatert til bivirkninger er fanget opp i data fra de kliniske studiene.*



## 4 ØKONOMISK ANALYSE

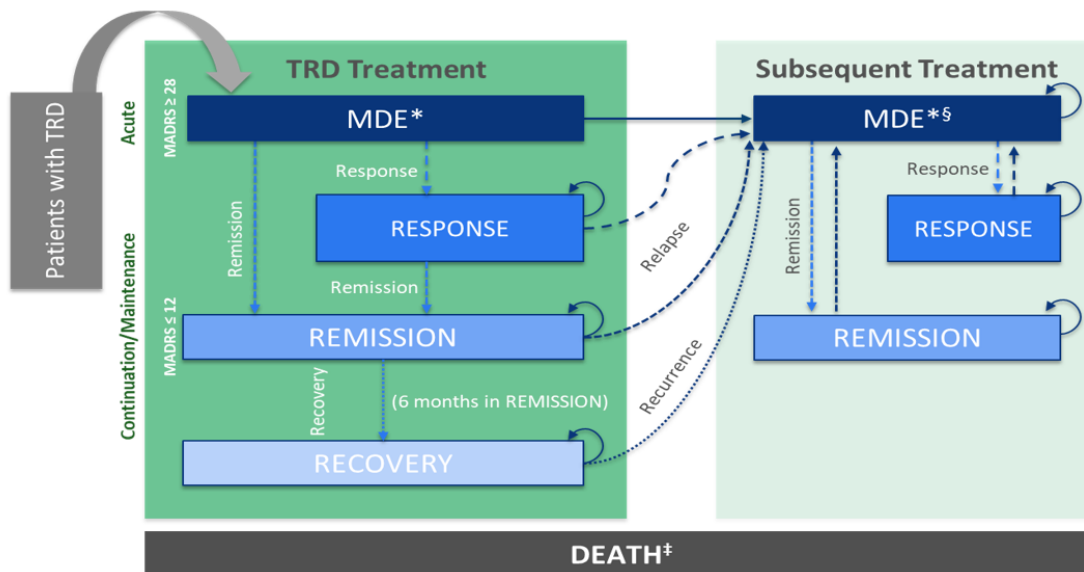
I den økonomiske analysen sammenlignes esketamin i kombinasjon med et SSRI eller SNRI med et SSRI eller SNRI alene. Analysen er basert på en modell som estimerer utfallsmål som kvalitetsjusterte leveår (QALY), leveår (LY), samt direkte og indirekte kostnader. Resultater fra analysen er presentert ved inkrementell kostnadseffektivitets ratio (IKER), dvs merkostnad per vunne QALY og merkostnad per vunne LY.

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### Modellbeskrivelse

Den innleverte modellen er en Markov-modell som simulerer sykdomsutvikling og kostnader assosiert med en kohort av pasienter med TRD som gjennomgår en depressiv episode. Pasientene starter modellen i et helsestadium som tilsvarer akutt fase av alvorlig behandlingsresistent depresjon (MDE) der de enten får esketamin i tillegg til orale AD eller behandling med orale AD alene. Videre sykdomsutvikling simuleres ved estimerte overgangssannsynligheter til andre helsestadier som vist i Figur 11. Boksene i figurene representerer helsestadier i modellen, mens pilene representerer mulige overganger til andre helsestadier. Dersom initiell behandling ikke gir ønsket resultat går pasientene til en ny behandlingslinje (Subsequent Treatment) bestående av en blanding av orale AD. Død kan inntreffe i alle helsestadier, og er modellert på bakgrunn av dødeligheten for den generelle befolkningen. I helsestadiene MDE og RESPONSE modelleres det med en overdødelighet i forhold til den generelle befolkningen på grunn av antatt økt selvmordsrisiko i disse stadiene.

Figur 11: Modellstruktur (Kilde: Janssen)



‡ Age- and sex-adjusted background mortality. Increased mortality may be assigned to the MDE health state.

\* Treatment-dependent AEs rates may be assigned.

§ Includes patients who had no response or stop responding to the treatment selected in the model.

Abbreviations: AD, anti depressant; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MDD, major depressive disorder; MDE, major depressive episode; TRD, treatment resistant depression; Tx, treatment

Helsestadiene som er inkludert i modellen er definert på bakgrunn av definisjoner som ble benyttet i de kliniske studiene, og er vist i tabellen under.

Tabell 14: Definisjoner av helsestadiene som benyttes i modellen (Kilde: Janssen)

Health state	Health state definition
MDE	Patients experience moderate to severe symptoms of major depressive disorder with a MADRS $\geq 28$ and failed to respond to at least two different OAD treatments of adequate dosage and duration.
Response	Patients experience a 50% or greater MDD symptom improvement from patient's baseline MADRS score but did not achieve the threshold for remission (MADRS $\leq 12$ ).
Remission	Associated with a period during which the patient is either symptom-free or has only minimal symptoms. The threshold used in the model for achieving remission was MADRS $\leq 12$ .
Recovery	Represents an extended asymptomatic phase, achieved after a patient remains in relapse-free remission for 36 weeks in a row (or approximately nine months).

Abbreviations: MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MDD, major depressive disorder; MDE, major depressive episode; OAD, oral antidepressant.

I løpet av en syklus i modellen kan pasientene forbli i sitt innværende helsestadium eller bevege seg til et annet helsestadium basert på overgangssannsynlighetene som er beskrevet i 3.4.1. For hver syklus i modellen beregnes det kostnader og nytte, i begge behandlingsarmene, som akkumuleres gjennom hele tidsperspektivet for analysen. Sykluslengden i modellen er 28 dager. Akkumulerte kostnader og nytte i hver behandlingsarm blir deretter sammenlignet og resultatet presenteres som en inkrementell kostnadseffektivitets ratio (IKER). Tidsperspektivet i den helseøkonomiske analysen er satt til 5 år. Modellen definerer ulike faser for behandling av MDE. Disse er vist i tabellen under, med tilhørende behandlingsmål.

Tabell 15: Behandlingsfaser og behandlingsmål i modellen (Kilde: Janssen)

Weeks	Treatment phase	TRD treatment objective
1–4	Acute	Remission of symptoms
5–8	Continuation (relapse prevention)	Loss of response and relapse prevention
9–40		
41+ (only for those patients in relapse-free remission after 36 weeks)	Maintenance (recurrence prevention)	Recurrence prevention

Abbreviations: TRD, treatment-resistant depression

### Legemiddelverkets vurdering

Markov-modeller er anerkjent og mye brukt i helseøkonomiske evalueringer i forbindelse med depresjon. Den innleverte modellen er transparent i den forstand at det er enkelt for Legemiddelverket å endre sentrale parametre i modellen og gjøre egne analyser. Under utviklingen av modellen benyttet Janssen ekspertpaneler (advisory boards) med både klinisk og helseøkonomisk kompetanse. Den endelige

modellen ble også eksternt validert av klinikere og helseøkonomer som var uavhengig av den tidligere prosessen. På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket at modellstrukturen som er benyttet er egnet som beslutningsgrunnlag for å modellere en episodisk hendelse av MDE. Legemiddelverket har også utført tester som tilsier at modellen gir rimelige resultater gitt de forutsetningene som ligger til grunn. Som beskrevet i kapittel 3.4.1 etterspurte Legemiddelverket en oppdatert modell som inkluderte pasienter over 65 år. Dette økte IKER med ca. 13 000 NOK/QALY sammenlignet med den opprinnelige modellen som ikke inkluderte pasienter over 65 år. Den oppdaterte modellen ble lagt til grunn i den eksplorative analyse.

Legemiddelverket er likevel skeptiske til om modellen som er benyttet i den helseøkonomiske analysen representerer et fullverdig sykdomsbilde for den aktuelle pasientpopulasjonen. Janssen har modellert TRD som en episodisk hendelse med kort tidsperspektiv og begrenser dermed muligheten for å vurdere tilbakevendende depressive lidelser. Legemiddelverket mener denne tilnærmingen ikke nødvendigvis representerer det totale sykdomsforløpet for pasientgruppen som er forbundet med høy risiko for tilbakefall og flere tilbakevendende episodiske hendelser. Ideelt sett burde derfor modellen hatt en lengre tidsperspektiv som fanger opp tilbakevendende depressive lidelser for pasientene. Gitt de begrensede kliniske data anerkjenner Legemiddelverket at en modell med livstidsperspektiv vil være heftet med for stor usikkerhet til å være hensiktsmessig som beslutningsgrunnlag. Legemiddelverket aksepterer derfor at sykdommen er modellert som en episode med kort tidsperspektiv i stedet for et mer kronisk forløp med lengre tidsperspektiv. Legemiddelverket etterspurte en modell med lengre tidsperspektiv, og Janssen sendte en oppdatert modell hvor tidsperspektivet kunne utvides opp til 40 år. Den oppdaterte modellen tok imidlertid heller ikke hensyn til eventuelle tilbakevendende depressive lidelser, og ble dermed ansett som uegnet til å modellere et kronisk forløp.

I den innsendte modellen er det ingen mulighet for at pasienter kan få ny behandling med esketamin ved tilbakefall etter å ha vært i helsetilstanden RECOVERY. Legemiddelverket kontaktet kliniske eksperter som mente at episodisk bruk av esketamin (dvs gjentakende behandling) sannsynligvis vil bli benyttet i klinisk praksis. På etterspørsel fra Legemiddelverket sendte Janssen inn en oppdatert modell som tok hensyn til eventuell rebehandling med esketamin. Det finnes imidlertid ikke data fra studiene på effekten av esketamin ved rebehandling, og Janssen antok at effekten ved rebehandling var identisk som ved førstegangsbehandling. På grunn av manglende kliniske data relatert til rebehandling med esketamin ble denne modellen ikke benyttet i den eksplorative analysen, men resultatene er presentert som scenarioanalyser i kapittel 4.2.3.

Behandling med esketamin er assosiert med økt risiko for misbruk. På grunn av dette, samt fare for eventuelle komplikasjoner, er det satt krav til at behandlingen skal gis under overvåkning av helsepersonell. Modellen tar kun hensyn til kostnader relatert til slik overvåkning, men ikke eventuelle negative helseeffekter eller behandlingstkostnader ved økt misbruk. Det finnes per i dag ikke tilgjengelige data på hvordan behandling med esketamin vil påvirke ev. misbruk hos pasientene i klinisk praksis. Legemiddelverket anerkjenner at dette er vanskelig å modellere, men påpeker at dette er et usikkerhetsmoment ved den helseøkonomiske analysen. Dersom behandling med esketamin fører til økt

misbruk i klinisk praksis vil kostnadene relatert til behandling av esketamin være underestimerte og nytten av behandling med esketamin være overestimert. Følgelig vil også merkostnad per vunne QALY for behandling med esketamin sammenlignet med dagens behandling være underestimert. På bakgrunn av de data som foreligger har Legemiddelverket ikke grunnlag for å vurdere hvordan behandling med esketamin eventuelt vil påvirke fare for misbruk i klinisk praksis. Heller ikke størrelsen på konsekvensene (vedrørende økt ressursbruk og nyttetap) et eventuelt misbruk vil utgjøre. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mente at det er en potensiell fare for økt misbruk ved bruk av esketamin, men at denne er liten gitt at behandlingen blir administrert på sykehus eller poliklinikk/legekontor av helsepersonell. På bakgrunn av dette har Legemiddelverket vurdert at det ikke er hensiktsmessig å inkludere eventuell fare for misbruk i den helseøkonomiske modellen.

*Legemiddelverket benytter den innsendte modellen, men har lagt til grunn den oppdaterte modellen som inkluderer pasienter over 65 år i den eksplorative analysen.*

#### **4.1.1 Analyseperspektiv**

Den innleverte helseøkonomiske analysen er utført både i et utvidet helsetjenesteperspektiv og et samfunnsperspektiv<sup>6</sup>. Kostnader og nytte er diskontert med en diskonteringsrate på 4 % per år. I basecase analysen til Janssen er det benyttet et tidsperspektiv på 5 år. Modellen er åpen for å endre tidsperspektivet på analysen.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

I henhold til Meld. St. 34 2015-2016 (prioriteringsmeldingen), som er vedtatt av Stortinget, skal produktivitetsvirkninger ikke tillegges vekt i beslutninger vedrørende prioritering i helsetjenesten (28). Legemiddelverket har derfor ikke vurdert eller presentert resultater fra analysen basert på et samfunnsperspektiv. Analysen med utgangspunkt i et utvidet helsetjenesteperspektiv samt anvendte diskonteringsrater er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Tidsperspektivet i analysen er satt til 5 år med mulighet til å endre til 3, 7, 20 og 40 år. I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer skal tidsperspektivet i en helseøkonomisk analyse være langt nok til å fange opp alle relevante konsekvenser. Dersom et tiltak har effekt på dødelighet bør analysen i utgangspunktet utføres med et livstidsperspektiv, men Legemiddelverket antar i dette tilfellet at tiltaket ikke har effekt på dødelighet. Som beskrevet i kap. 4.1 godtar Legemiddelverket i denne metodevurderingen et tidsperspektiv på kun 5 år, da dette sannsynligvis er tilstrekkelig til å fange opp relevante kostnader og nyttegevinster ved en episode av MDE. I tillegg er modellstrukturen ikke tilpasset et kronisk forløp av MDE, og datagrunnlaget er også for tynt til å gi troverdige resultater i et livstidsperspektiv. Legemiddelverkets endringer relatert til modellering av dødelighet resulterer også i at det ikke er noen forskjell i dødelighet mellom behandlingsarmene i modellen.

---

<sup>6</sup>Inkluderer indirekte kostnader i form av produktivitetsvirkninger relatert til sykefravær og pasienter som blir uføre.

#### 4.1.2 Kostnader (input data)

Den helseøkonomiske modellen inkluderer følgende direkte kostnader:

- Legemiddelkostnader
- Kostnader relatert til forbruk av helsetjenester i de ulike helsestadiene i modellen
- Kostnader relatert til overvåkning og administrasjon av legemidler, samt monitorering i etterkant
- Kostnader ved behandling av bivirkninger

Det er ikke inkludert indirekte kostnader i analysen som er utført med et utvidet helsetjenesteperspektiv.

#### Innsendt dokumentasjon

##### Legemiddelkostnader:

Legemiddelkostnadene er basert på priser uten merverdiavgift. Kostnad per syklus (28 dager) for legemidlene som benyttes i modellen er vist i Tabell 16.

Tabell 16: Legemiddelkostnader (eks mva) per syklus i modellen i ulike behandlingsfaser (Kilde: Janssen)

Treatment phases	Acute	Maintenance (Weeks 5-8)	Maintenance (Weeks 9-40)	Maintenance in Recovery
Comparators	Mean	Mean	Mean	Mean
ESK+AD	NOK 38 696,53	NOK 21 917,01	NOK 15 792,37	NOK 14 796,83
Oral AD	NOK 253,60	NOK 253,60	NOK 253,60	NOK 253,60

Treatment phases	Acute	Maintenance
	Mean	Mean
Subsequent treatment mix	NOK 253,60	NOK 253,60

##### Esketamin:

Legemiddelkostnadene for esketamin er basert på data fra TRANSFORM-2, TRANSFORM-3 og SUSTAIN-1 som rapporterer gjennomsnittlig antall behandlinger per uke og gjennomsnittlig antall nesepærer esketamin gitt per behandling for ulike faser av behandlingen. Kostnad per nesepære var satt til 2095,97 NOK (eks mva). Beregning av legemiddelkostnader for esketamin er vist i Tabell 17.

Tabell 17: Legemiddelkostnad per syklus i ulike faser av behandling med esketamin

	Antall behandlinger per uke	Antall esketamin nesepære per behandling	Antall esketamin nesepære per uke	Kostnad per esketamin nesepære	Legemiddelkostnad per 4-ukers syklus (NOK, eks mva)
Akutt (uke 1-4)	1,849	2,480	4,51	2095,97	38 442,93
Vedlikehold (uke 5-8)	0,992	2,605	2,58		21 663,40
Vedlikehold (uke 9-40)	0,711	2,605	1,85		15 538,76
Vedlikehold i helsestadie RECOVERY	0,675	2,571	1,73		14 543,23

Orale AD:

For behandling med orale AD antar Janssen en behandlingsmiks av tilgjengelige legemidler. I modellen antas det lik fordeling mellom alle legemidlene. Dosering og markedsandeler som er antatt i modellen er vist i Tabell 18. Behandlingsmiksen tilsier en kostnad per syklus for orale AD på 253,60 NOK. Dette er også benyttet som legemiddelkostnad per syklus i helsestadiet SUBSEQUENT TREATMENT. Det antas en etterlevelse på 100 %.

Tabell 18: Orale antidepressiva som benyttes i modellen (Kilde: Janssen).

Oral AD	Market Share	Number of Sessions	Dosage	Number of Sessions	Dosage	Number of Sessions	Dosage	Number of Sessions	Dosage
Duloxetine	12.50%	7	120 mg	7	120 mg	7	120 mg	7	120 mg
Escitalopram	12.50%	7	20 mg	7	20 mg	7	20 mg	7	20 mg
Sertraline	12.50%	7	200 mg	7	200 mg	7	200 mg	7	200 mg
Venlafaxine	12.50%	7	375 mg	7	375 mg	7	375 mg	7	375 mg
Fluoxetine	12.50%	7	60 mg	7	60 mg	7	60 mg	7	60 mg
Citalopram	12.50%	7	40 mg	7	40 mg	7	40 mg	7	40 mg
Bupropion	12.50%	7	300 mg	7	300 mg	7	300 mg	7	300 mg
Mirtazapine	12.50%	7	45 mg	7	45 mg	7	45 mg	7	45 mg

Legemiddelverkets vurdering - Legemiddelkostnader

Apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) per esketamin neseppray ble fastsatt etter at Janssen sendte inn dokumentasjon til Legemiddelverket. Gyldig AUP (eks mva) per esketamin neseppray per juni 2020, er 2114,96 NOK. Legemiddelverket har derfor justert prisen for esketamin i henhold til dette.

Det er vanskelig å få nøyaktige tall på fordelingen av tilgjengelige orale AD som vil benyttes i klinisk praksis for den aktuelle pasientgruppen. Behandlingen er lite kostbar og brukes i begge behandlingsarmene i modellen. Endringer i kostnader forbundet med orale AD påvirker derfor resultatene av analysen minimalt. Antatt etterlevelse på 100 % med orale AD er lite plausibelt i klinisk praksis. En eventuell justering av etterlevelse påvirker kostnadene av orale AD per syklus, men som nevnt over er dette uten nevneverdig betydning for resultatene av analysen.

*Legemiddelverket godtar innsendte legemiddelkostnader, men har justert AUP for esketamin neseppray til å reflektere fastsatt pris per juni 2020.*

**Behandlingslengde:**

Legemiddelkostnadene er avhengig av hvor lenge pasientene får behandling med legemidlene. Antatt sannsynlighet for å avslutte behandling med legemidler per syklus i modellen er vist i Tabell 19.

Tabell 19: Risiko for å avslutte behandling per syklus på 4 uker (kilde: Janssen)

Comparator	Acute		Maintenance Week 5-8		Maintenance in Response/Remission		Recovery	
	Risk	SE	Risk	SE	Risk	SE	Risk*	SE
ESK + oral AD	0.000	0.000	0.017	0.004	0.017	0.004	0.249	0.062
Oral AD	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

\*Based on assumptions

Esketamin:

For behandling med esketamin har Janssen lagt følgende forutsetninger til grunn for behandlingslengde:

- Etter akutt fase (4 uker) antas det at 30 % av pasientene avslutter behandling med esketamin på grunn av manglende respons. Dette er basert på data fra TRANSFORM-2 som viste at 69,3 % av pasientene hadde respons på behandling med esketamin.
- I vedlikeholdsfasen (uke 5 - 40) antas det en årlig risiko for å avslutte behandling på 20% (1,69 % per 4 ukers syklus). Dette er basert på antall pasienter som avsluttet behandling med esketamin av alle årsaker i SUSTAIN-1.
- For pasienter som kommer til helstadiet RECOVERY (remisjon i 36 uker) har Janssen antatt at 70 % av pasientene umiddelbart avslutter behandling med esketamin. Videre antas det en gradvis seponering av behandlingen og at nær sagt alle pasientene (99%) har avsluttet behandlingen innen 2 år. Dette tilsier en sannsynlighet for å avslutte behandling med esketamin i modellen på ca. 25 % per syklus for pasienter i helstadiet RECOVERY. Tallene er ikke basert på studiedata. Janssen antar at majoriteten av pasientene vil avslutte behandling med esketamin i løpet av 6-12 måneder. Antagelsene er basert på indikasjonsteksten til esketamin som anbefaler behandling i minst 6 måneder, samt retningslinjer fra Helsedirektoratet utgitt i 2009. Ifølge Janssen sier retningslinjene at anbefalt behandling med antidepressiva er minimum 6 måneder og opp til 2 år.

Esketamin er tilleggsbehandling til orale AD, og det antas at pasienter som avslutter behandling med esketamin fortsetter behandling med orale AD.

Orale AD:

Janssen antar at ingen pasienter avslutter behandling med orale AD i løpet av modellens tidsperspektiv.

### Legemiddelverkets vurdering – Behandlingslengde

#### Esketamin

Det finnes ikke etablerte retningslinjer for eventuell seponering av behandling med esketamin i klinisk praksis. Dette avgjøres av den enkelte kliniker som vurderer om pasientene har nytte av å fortsette behandlingen.

- I akutfasen (uke 1-4) antas det at en andel av pasientene avslutter behandling med esketamin. Dette er basert på data fra TRANSFORM-2 og 3 for antall pasienter som ikke oppnådde respons og derfor avsluttet behandling. Legemiddelverket mener i utgangspunktet at dette er en rimelig antagelse basert på en troverdig kilde. Respons i studiene er imidlertid definert som mer enn 50 % reduksjon i MADRS score. Den aktuelle pasientgruppen omhandler pasienter med behandlingsresistent depresjon med et begrenset behandlingstilbud. Legemiddelverket er derfor usikre på hvorvidt en rigid tolkning av respons, med krav om mer enn 50 % reduksjon i MADRS vil bli benyttet i klinisk praksis. Pasienter som oppnår en noe mindre reduksjon i MADRS vil muligens likevel kunne bli vurdert som at de har nytte av behandlingen i klinisk praksis, og dermed fortsette bruken med esketamin. Dersom pasienter får behandling med esketamin uten at de tilfredsstiller kravet om 50 % reduksjon i MADRS vil legemiddelkostnadene ved behandling med esketamin være underestimert i modellen. Disse pasientene vil imidlertid fortsatt få behandling på bakgrunn av en vurdering om at de har nytte av behandlingen, og beregnet QALY gevinst i modellen kan derfor også være underestimert. Økte kostnader relatert til esketamin vil gi en høyere kostnad per QALY, mens høyere nytte relatert til esketamin vil gi en lavere kostnad per QALY. På grunn av manglende data og en modellstruktur som ikke tar hensyn til eventuell nyttegevinst av behandling som ikke reduserer MADRS med 50 % eller mer, har Legemiddelverket gjort en pragmatisk tilnærming og antatt at effekten av potensielt underestimerte kostnader og underestimert helsegevinst ved behandling med esketamin nuller hverandre ut med hensyn på beregnet kostnad per QALY. Legemiddelverket har valgt å akseptere antagelsen til Janssen om seponering med esketamin etter den akutte fasen i den eksplorative analysen.
- I vedlikeholdsfasen (uke 5-40) har Janssen benyttet data fra SUSTAIN-1 som rapporterer antall pasienter som avsluttet behandling med esketamin av alle årsaker (dvs bivirkninger, tap av respons, tilbakefall og død). Legemiddelverket aksepterer denne tilnærmingen.
- I vedlikeholdsfasen utover uke 40 for de pasientene som har hatt remisjon i 36 uker antas det at 70 % av pasientene umiddelbart avslutter behandling med esketamin etter 36 uker med remisjon. Videre antas det at 99 % av pasientene har avsluttet behandlingen etter 2 år. Siden antagelsene ikke er basert på studiedata, men indikasjonstekst og nasjonale retningslinjer fra 2009 er det stor usikkerhet hvordan behandling med esketamin vil forløpe i kliniske praksis. Legemiddelverket mener relevansen til de nasjonale retningslinjene fra 2009 med hensyn på behandlingsslengde med esketamin er begrenset da behandling med esketamin ikke var tilgjengelig i 2009, og følgelig ikke er omtalt. Janssen henviser til retningslinjene og skriver at behandling med antidepressiva



skal gis i minst 6 måneder og opp til 2 år, hvor eventuell videre behandling bør vurderes. For behandling av pasienter med tilbakevendende depresjon står imidlertid følgende i retningslinjene; «Pasienter som har hatt to eller flere depressive episoder i nær fortid, og som har opplevd et betydelig funksjonstap under disse episodene, bør anbefales å fortsette med antidepressiver i minimum to år» (3) Legemiddelverket mener denne anbefalingen er mest relevant for pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen (pasienter med TRD). Dersom retningslinjer for bruk av antidepressiva skal tillegges vekt for klinisk praksis ved behandling med esketamin, kan det tyde på at antagelsene til Janssen om at nær sagt alle pasientene i modellen har avsluttet behandling etter 2 år er lite plausibel. Legemiddelverket mener at det er mest sannsynlig at en andel av pasienter vil få behandling med esketamin lengre enn 2 år. Tilbakemeldinger fra kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt anslo at ca. 20 % kunne være et realistisk anslag på hvor mange pasienter som fortsatt vil stå på behandling med esketamin etter 2 år. Dette anslaget er konsistent med innspill fra kliniske eksperter i England som ble gitt til NICE vedrørende metodevurderingen av behandling med esketamin i Storbritannia (29).

Legemiddelverket mener også at antagelsene om at 70 % av pasientene umiddelbart avslutter behandling med esketamin etter 36 uker i remisjon virker lite klinisk plausibel. Legemiddelverket er enig i at behandling med esketamin vil trappes ned over tid, men mener at dette vil skje på bakgrunn av kliniske vurderinger og ikke automatisk. I mangel på kliniske data som tilsier at 70 % av pasientene umiddelbart avslutter behandling etter 36 uker i remisjon, mener Legemiddelverket i stedet at en gradvis seponering virker mer hensiktsmessig. Bakgrunnen for dette er at pasientgruppen er definert som behandlingsresistent med høy risiko for tilbakefall. Studiedata fra SUSTAIN-1 tilsier at for tidlig seponering øker risiko for tilbakefall, og Legemiddelverket mener derfor det virker sannsynlig med en mer konservativ tilnærming til å avslutte behandlingen, for å sikre at man ikke seponerer for tidlig. Det vil trolig også være stor individuell variasjon i behandlingen mellom pasientene. Legemiddelverket har derfor i sin eksplorative analyse antatt at ingen pasienter automatisk avslutter behandling med esketamin etter 36 uker i remisjon, men en jevn reduksjon i antall pasienter som fortsetter behandlingen som ender i at 20 % av pasientene fortsatt står på behandling med esketamin etter 2 år. Dette medfører at sannsynligheten for å avslutte behandling med esketamin i helsetilstanden 'RECOVERY' endres fra ca. 25 % per 4 ukers syklus i Janssen sin basecase analyse, til ca. 10 % i den eksplorative analysen. Antagelser vedrørende behandlingens lengde/seponering i klinisk praksis er heftet med stor usikkerhet, noe som også var tilbakemeldingene fra de kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med. Legemiddelverket har derfor undersøkt hvordan forskjellige antagelser relatert til behandlingens lengde påvirker resultatene i modellen (se kap. 4.2.3).

### Orale AD

Antagelsen om at ingen pasienter avslutter behandling med orale AD kan virke lite klinisk plausibel, Legemiddelverket antar at disse vil brukes i henhold til retningslinjene som beskrevet over. Endringer i denne antagelsen i modellen har imidlertid minimal betydning for resultatene da orale AD gis likt i begge armene i modellen. Legemiddelverket har derfor godtatt antagelsen uten å gjøre grundige vurderinger.

*Legemiddelverket har endret antagelser vedrørende behandlingens lengde/seponering med esketamin i sin eksplorative analyse.*

### **Kostnader relatert til forbruk av helsetjenester i de ulike helsestadiene:**

*Helsetjenestekostnader per syklus som benyttes i modellen er vist i*

Tabell 20.

*Tabell 20: Helsetjenestekostnader i ulike stadier i modellen*

HealthState	Medical Care Costs (per 28-day cycle)	SE
MDE	NOK 8 951	NOK 2 238
Response*	NOK 5 000	NOK 1 250
Remission	NOK 1 049	NOK 262
Recovery**	NOK 1 049	NOK 262

\*Assumed to be an average of MDE and remission

\*\* Assumed to be the same as remission

Janssen har ikke benyttet norske kostnadsanslag. Dette er begrunnet med at de ikke har funnet relevante kostnadsstudier utført i Norge. I stedet er helsetjenestekostnadene beregnet med utgangspunkt i en studie, av Ekman et al 2013 (30), som estimerte samfunnsøkonomiske kostnader forbundet med depresjon ved bruk av registerdata fra Sverige i tidsperioden 2006-2008. Studien til Ekman et al ble valgt fordi den inkluderte kostnader i spesialisthelsetjenesten, og fordi de beregnede kostnadene var differensiert mellom pasienter som var i en depressiv episode og pasienter som var i remisjon. I studien ble det beregnet en gjennomsnittlig kostnad per pasient per måned. For pasienter som var i en depressiv episode ble dette estimert til €7042 i 2008, og for pasienter i remisjon ble det beregnet en gjennomsnittlig kostnad per pasient per måned på €993. Disse tallene ble justert i forhold til hvor kostnadene inntraff. Studien viste at 88% av kostnadene var relatert til produktivitetsvirkninger, 10,3% relatert til kostnader i spesialist- og primær helsetjenesten, og 1,5% relatert til legemiddelkostnader. Tallene ble videre justert i forhold til prisforskjeller mellom Norge og Sverige, konsumprisindeks og valutakurser. Beregnede kostnader per syklus i modellen for henholdsvis behandling under MDE og behandling under remisjon er vist i Tabell 21.

Tabell 21: Helsetjenestekostnader per syklus for behandling ved depresjon og remisjon

	Euro as reported Ekman et al. 2013	Adj. to only account for direct medical costs only (10,3 %)	Adj. for differences in price levels for governmental services using PPP (1.277)	2008 Euro to NOK adjustment (1 euro = 8.2194 NOK)	CPI adjustment 2008-2019 (1.259)	30 day Month to 28 day cycle adjustment
Depressive episode	€7.042	€725	€927	kr7.618	kr9.591	kr8.951
Remission	€993	€102	€131	kr1.074	kr1.124	kr1.049

For helsestadiet RESPONSE i modellen antar Janssen at helsetjenestekostnadene er et gjennomsnitt av kostnadene i MDE og REMISSION. Dette tilsier 5 000 NOK per syklus. For helsestadiet RECOVERY antar Janssen at helsetjenestekostnadene er de samme som i REMISSION, dvs 1 049 NOK per syklus.

#### Legemiddelverkets vurdering – Helsetjenestekostnader

Legemiddelverket mener det er en svakhet i den innsendte analysen at Janssen ikke har benyttet data fra Norge til å kvantifisere helsetjenestekostnader relatert til de ulike helsestadiene i modellen. Janssen har i stedet benyttet en svensk studie som rapporterer aggregerte kostnader forbundet med en depressiv episode og pasienter i remisjon. Hvilken ressursbruk som ligger til grunn for kostnadene er imidlertid ikke presentert og det er derfor vanskelig å vurdere om disse er representative for norsk klinisk praksis. Legemiddelverket mener derfor at dette introduserer en unødvendig usikkerhet i den innsendte modellen. Erfaringsmessig er det også store forskjeller i helsetjenestekostnader mellom ulike land. Enhetsprisene som er rapportert i artikkelen er basert på offentlig tilgjengelige priser fra Sverige. Disse er generelt høyere sammenlignet med enhetsprisene, basert på Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase, som ofte benyttes metodevurderinger i Norge. Legemiddelverket mener at Janssen i stedet burde undersøkt ressursbruk i Norge forbundet med behandling av de aktuelle pasientene i de relevante helsestadiene, for deretter og knyttet disse opp mot norske enhetskostnader. Tilnærmingen til Janssen for beregning av helsetjenestekostnader er heller ikke konsistent med beregningene av de andre kostnadselementer i modellen som er basert på enhetskostnader fra Norge (legemiddelkostnader, kostnader relatert til administrasjon av esketamin og kostnader til behandling av bivirkninger). Legemiddelverket kontaktet kliniske eksperter for innspill vedrørende antatt ressursbruk i de ulike helsetilstandene, men har ikke fått svar.

Antagelsen til Janssen om at kostnadene i helsestadiet RESPONSE er gjennomsnittet av kostnadene i MDE og REMISSION er dårlig begrunnet og ikke konsistent med modellen som ble innsendt til NICE i England, der Janssen antok at kostnadene i RESPONSE var like som kostnadene i REMISSION. Legemiddelverket mener likevel det er sannsynlighet at ressursbruken for behandling av pasienter i RESPONSE er noe høyere enn for behandling av pasienter i REMISSION. Scenarioanalyser viste at dersom antagelsene i modellen ble endret til å være konsistent med antagelsene som ble benyttet under innsendelsen til NICE ble resultatene påvirket i liten grad, og Legemiddelverkets aksepterte derfor tilnærmingen til Janssen.

Dette er en tilnærming som også ble benyttet i metodevurderingen utført av Tandvårds- og Läkemedelsförmånsverket (TLV) i Sverige.

I mangel på data fra norske forhold har Legemiddelverket benyttet tilnærmingen til Janssen, men understreker at det er stor usikkerhet vedrørende om helsetjenestekostnadene som er inkludert i modellen er representative for behandling av TRD i Norge. Sensitivitetsanalyser viste at endringer i antatte helsetjenestekostnader i modellen kan ha en betydelig innvirkning vedrørende beslutningen om esketamin skal tas i bruk eller ikke. Sensitivitetsanalysene er vist i kap. 4.2.3. Basert på enhetsprisene er rapport i studien til Ekman et al sammenlignet med Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase kan det det tyde på at helsetjenestekostnadene er overestimert i forhold til det som ofte benyttes i metodevurderinger i Norge. Dersom helsetjenestekostnadene i modellen er overestimert i forhold til faktiske helsetjenestekostnader i Norge vil dette medføre at kostnad per QALY øker.

Analysen til Janssen inkluderer ikke kostnader relatert strukturert psykologisk behandling. I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer skal alle relevante kostnader ved behandling inkluderes, og ifølge de nasjonale retningslinjene er strukturert psykologisk behandling en vesentlig del av behandlingen for pasienter med moderat til alvorlig depresjon. Legemiddelverket antar at disse kostnadene er inkludert i studien til Ekman et al. Siden strukturert psykologisk behandling sannsynligvis vil tilbys i lignende omfang i begge behandlingsarmene i modellen vil disse kostnadene sannsynligvis ikke påvirke resultatene av analysen i stor grad. Dersom eventuell innføring av behandling med esketamin påvirker behovet for strukturert psykologisk behandling i klinisk praksis ville disse kostnadene kunne påvirke resultatene av analysen. Per i dag finnes det imidlertid ikke data viser om behandling med esketamin påvirker behovet for strukturert psykologisk behandling i klinisk praksis.

*Legemiddelverket benytter helsetjenestekostnadene som de er modellert av Janssen i den eksplorative analysen, men er usikre på om disse er representative for norske forhold.*

#### **Kostnader relatert til overvåkning og administrasjon av esketamin**

Behandling med esketamin skal gis under overvåkning av helsepersonell. Janssen har antatt at hver pasient som behandles med esketamin skal observeres i 90 minutter. Videre antas det at en spesialsykepleier kan observere 3 pasienter i løpet av 2,5 time. Janssen har hentet enhetskostnad per time for en spesialsykepleier fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase fra 2017 som var 472 NOK per time. Dette er justert etter konsumprisindeks til 495 NOK per time for 2019. Basert på dette har Janssen beregnet kostnaden relatert til overvåkning og administrasjon av esketamin til 412,50 NOK per pasient per administrasjon av esketamin <sup>7</sup>. Tabell 22 viser estimert kostnad per pasient for behandling med esketamin i ulike faser av behandlingsforløpet.

---

<sup>7</sup> (495 NOK/time \* 2,5 time)/3 pasienter = 412,50 NOK per pasient

Tabell 22: Kostnader pasient i ulike faser av behandling med esketamin (Kilde: Janssen)

Treatment	Acute	Continuation	Maintenance	Recovery
ESK + oral AD	NOK 3 052.67	NOK 1 636.47	NOK 1 173.81	NOK 1 113.09
Oral AD	NOK 0	NOK 0	NOK 0	NOK 0
Subsequent treatment Mix	Acute		Maintenance	
Subsequent Treatment Mix	NOK 0		NOK 0	

**Legemiddelverkets vurdering - Kostnader relatert til overvåkning og administrasjon av esketamin**

Kostnadene relatert til overvåkning og administrasjon ved behandling med esketamin har stor betydning for resultatene av den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har bestemt at esketamin nesesyke kun skal utleveres etter rekvisisjon fra sykehus. Bakgrunnen for kravet er at legemidlet har misbrukspotensial og at det er behov for å overvåke pasienten etter at legemidlet er gitt. Jamfør også at monitorering i minimum 90 minutter etter administrasjon er anbefalt grunnet risiko for bivirkninger knyttet til hypertensjon og desorientering (7). På grunn av misbrukspotensiale samt behov for overvåkning av pasienten etter at legemidlet er gitt ble det knyttet en del vilkår til markedsføringstillatelsen:

- Det skal lages et program for kontrollert utlevering (CAP - Controlled Access Programme) for å forebygge/minimere risikoen for legemiddelmisbruk.
- Intranasal esketamin kan indusere forbigående sedasjon, dissosiative- og persepsjonsforstyrrelser og/eller hypertensjon. Pasienter skal derfor overvåkes av helsepersonell under og etter hver behandlingsrunde, inkludert en vurdering for å fastslå om pasienten anses klinisk stabil og klar for hjemreise.
- Hos pasienter med klinisk signifikante eller ustabile kardiovaskulære eller respiratoriske tilstander skal intranasal esketamin administreres i lokaler hvor nødvendig utstyr for gjenoppliving, samt helsepersonell med erfaring innen hjerte-lungeredning, er tilgjengelig.»

Legemiddelverket mener utleveringsbestemmelsen «Skal kun utleveres etter rekvisisjon fra sykehus» oppfyller disse vilkårene. Saken har vært ute på høring. Høringsdokumentet, høringsinnspill og vedtak fra Legemiddelverket er publisert på Legemiddelverkets hjemmeside (31). Dette er også i samsvar med tilbakemeldinger fra kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i forbindelse med metodevurderingen som kommenterte at på grunn av den sedative effekten av esketamin vil det være behov for kontinuerlig overvåking av vitale parametre som sirkulasjon, respirasjon og bevissthetsnivå hos pasientene for å kunne vurdere og behandle eventuelle komplikasjoner.

Kostnadene som er inkludert i Janssen sin antagelse vedrørende administrasjon av esketamin er kun relatert til 2,5 times tidsbruk for en spesialsykepleier, og inkluderer ikke andre relevante kostnader relatert til overvåking av pasientene som for eksempel medisinsk utstyr. Driftskostnader for tilrettelagte lokaler og overhead-kostnader er heller ikke inkludert. Legemiddelverket mener Janssen sine estimerte kostnader vedrørende administrasjon av esketamin er urimelig lave. Gitt kravene som er nevnt over, og at

esketamin kun skal utleveres på sykehus mener Legemiddelverket at kostnadene relatert til administrasjon og overvåkning med esketamin er vesentlig høyere enn anslaget til Janssen.

Legemiddelverket er også skeptisk til antagelsen om at hver behandling med esketamin vil følges opp med at en spesialsykepleier overvåker 3 pasienter. På grunn av kravene som er stilt i forbindelse med administrasjon av esketamin mener Legemiddelverket at behandling med esketamin i klinisk praksis mest sannsynlig vil følges opp med et 1-1 forhold mellom sykepleier og pasient. Legemiddelverket har derfor lagt denne antagelsen til grunn i sitt hovedscenario. En slik praksis kan tenkes å endre seg over tid når man har mer erfaring med behandling med esketamin og dersom praktiske forholdene ligger til rette for det. Legemiddelverket har derfor utført sensitivitetsanalyser som presenterer resultater som tar hensyn til at flere pasienter kan behandles og overvåkes samtidig (se kap. 4.2.3) Tilbakemeldingene fra de kliniske ekspertene Legemiddelverket var i kontakt med var noe sprikende angående denne problemstillingen. Den ene klinikerne var tydelig på at behandlingen bør overvåkes i et 1-1 forhold av trent helsepersonell, mens den andre var mer usikker og mente at dersom forholdene ligger til rette for det kan flere pasienter overvåkes samtidig dersom det er kapasitet til å kalle inn ekstra hjelp ved akutte behov.

Legemiddelverket mener det er problematisk at enhetskostnadene som ligger til grunn for helsetjenestekostnadene og administrasjonskostnader forbundet med behandling av esketamin er hentet fra kilder i forskjellige land. I mangel av norske kostnadsdata ble det akseptert å legge svenske kostnadsanslag til grunn for beregning av helsetjenestekostnader (se diskusjon tidligere i avsnittet). Av hensyn til konsistens mener Legemiddelverket at svenske kostnadsanslag derfor også bør legges til grunn i forbindelse med administrasjon av esketamin. Dette er basert på en antagelse om at kostnadsforholdet mellom helsetjenestekostnader og administrasjonskostnadene vil være sammenlignbart i Sverige og Norge. Så lenge dette forholdet er sammenlignbart har den absolutte verdien av kostnadene sannsynligvis ikke så stor betydning for resultatene. I den helseøkonomiske modellen som ble sendt til TLV ble administrasjon av esketamin estimert til 1915 SEK (omregnet til ca. 2040 NOK med dagens valutakurser) per pasient. Til sammenligning er denne kostnaden estimert til 412,50 NOK i den helseøkonomiske modellen Janssen sendte inn til metodevurderingen i Norge. Antagelsene<sup>8</sup> som lå til grunn for kostnadsanslagene i Sverige og Norge var identiske, bortsett fra enhetskostnadene som ble benyttet. TLV vurderte også antagelsen om at 3 pasienter kan behandles samtidig var lite sannsynlig i klinisk praksis, og endret dette i sitt hovedscenario til at en sykepleier overvåker 1 pasient i et tidsrom på 1,5 time. Denne endringen gjorde at i TLV sitt hovedscenario ble kostnadene relatert til overvåkning og administrasjon av esketamin estimert til 3477 SEK per pasient (omregnet ca. 3700 NOK med dagens valutakurser). Legemiddelverket kontaktet TLV og etterspurte hvilken kilde som var benyttet for enhetsprisen relatert til administrasjon av esketamin. TLV svarte at enhetsprisen var basert på times konsultasjon med allmenpsykiatri i somatisk setting, hentet fra offentlige prislister for sykehuskostnader i regionene Skåne, Blekinge, Kronoberg og Halland (32). Enhetsprisen hentet fra denne prislisen representerer de totale kostnadene for sykehusene og ikke kun lønnskostnader for en sykepleier som ble benyttet i Janssen sitt

---

<sup>8</sup> 3 pasienter overvåkes samtidig av sykepleier i et tidsrom på 2,5 time.

anslag. Legemiddelverket mener kostnadsanslaget som ble benyttet i metodevurderingen av esketamin i Sverige sannsynligvis er mer relevant enn kostnadsanslaget som Janssen har benyttet i metodevurderingen i Norge. På bakgrunn av diskusjonen over, er kostnad per administrasjon per pasient ved behandling med esketamin i den eksplorative analysen endret fra 412,50 NOK til 3 700 NOK.

Janssen har ikke inkludert reisekostnader for pasientene, samt tidskostnader for pasientene knyttet til administrasjon og overvåkning av behandling med esketamin på sykehus. Legemiddelverket mener dette burde vært inkludert i analysen, og resulterer i at ressursbruken relatert til behandling med esketamin underestimeres sammenlignet med behandling med orale AD. Ressursbruk relatert til reise- og tidskostnader ved behandling med esketamin ble derfor undersøkt i en scenarioanalyse (kap 4.2.3), med følgende forutsetninger:

Dersom man antar at all annen oppfølging av pasientene er like i begge armer i modellen vil reise- og tidskostnader kun være forbundet med økte kostnader i esketamin armen, da orale AD tas av pasientene hjemme. I en metodevurdering utført av Legemiddelverket fra 2012 ble det anslått en gjennomsnittlig reisekostnad tur-retur for pasienter ved behandling i spesialisthelsetjenesten til 120 NOK. Justert etter konsumprisindeks fra 2011 til 2019 tilsier dette en kostnad på ca. 140 kr<sup>9</sup>. Dersom man antar at tidskostnaden forbundet med behandling med esketamin er 2,5 time (inkluderer 1,5 time til behandling og overvåkning av pasientene og 1 time reisetid tur-retur) blir tidskostnadene ca. 590 NOK<sup>10</sup> når enhetspriser fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase legges til grunn (33). Samlet ressursbruk per behandling med esketamin blir da 730 NOK. Dersom dette anslaget inkluderes i den eksplorative analysen øker kostnad per QALY til ca. 735 000 NOK/QALY til ca. 815 000 NOK/QALY.

*Legemiddelverket godtar ikke Janssen sitt anslag på kostnader relatert til administrasjon og overvåkning av behandling med esketamin. Av hensyn til intern konsistens i den helseøkonomiske modellen, og forventet behandlingspraksis ved bruk av esketamin i Norge, har Legemiddelverket benyttet tilsvarende kostnadsanslag som ble benyttet av TLV i forbindelse med vurderingen av behandling med esketamin i Sverige. Legemiddelverket mener også at reise- og tidskostnader relatert til behandling med esketamin burde vært inkludert i analysen.*

---

<sup>9</sup> 120 NOK \* 1,179 = 141,49 NOK

<sup>10</sup> 237 NOK/per time \*2,5 time = 592,5 NOK

**Kostnader ved behandling av bivirkninger:**

Frekvens av bivirkninger som er inkludert i behandlingsarmene i den helseøkonomiske modellen er vist i

Tabell 23.

Tabell 23: Bivirkninger inkludert i modellen (kilde: Janssen)

AE	ESK + oral AD	Oral AD
Anxiety	0.104	0.046
Blood pressure increased	0.096	0.000
Delusional perception	0.052	0.000
Derealization	0.078	0.018
Diarrhea	0.087	0.092
Dissociation	0.122	0.018
Dizziness	0.209	0.046
Dizziness postural	0.070	0.009
Dry mouth	0.078	0.028
Dysgeusia	0.243	0.119
Fatigue	0.043	0.055
Feeling abnormal	0.087	0.009
Feeling drunk	0.070	0.009
Headache	0.183	0.174
Hypoesthesia	0.070	0.009
Hypoesthesia oral	0.078	0.009
Illusion	0.052	0.009
Insomnia	0.096	0.055
Nasal discomfort	0.070	0.018
Nausea	0.261	0.064
Paranesthesia	0.113	0.009
Paranesthesia oral	0.078	0.009
Somnolence	0.130	0.064
Throat irritation	0.078	0.046
Vertigo	0.261	0.028
Vision blurred	0.122	0.028
Vomiting	0.096	0.018

Janssen har lagt til grunn samme kostnadsanslag for behandling av alle bivirkningene i modellen. Kostnadsanslaget er basert ISF fra 2019 med utgangspunkt i en poliklinisk konsultasjon for alvorlig depresjon hos voksne, og satt til 420,29 NOK for behandling av alle bivirkninger.



*Legemiddelverkets vurdering - bivirkningskostnader*

Legemiddelverket mener antagelsen til Janssen om lik behandlingskostnad for alle bivirkninger ikke er plausibel. Endringer i antatte kostnader relatert til behandling av bivirkninger har imidlertid minimal betydning for resultatene, og Legemiddelverket har derfor akseptert Janssen sin tilnærming uten å gjøre grundige undersøkelser.

*Legemiddelverket benytter bivirkningskostnadene som er inkludert i innsendt modell.*

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Janssen sin basecase analyse basert på innsendt helseøkonomisk modell er vist i Tabell 24. Resultatene er basert på legemiddelpriser med maksimal AUP uten merverdiavgift. Kostnadene er presentert i norske kroner (NOK).

*Tabell 24: Kostnad per vunne QALY og vunne leveår per pasient i basecase analysen til Janssen*

	<b>Esketamin</b>	<b>Orale AD</b>	<b>Differanse</b>
<b>Totale kostnader</b>	<b>521 208</b>	<b>468 466</b>	<b>52 742</b>
<i>Legemiddelkostnader</i>	<i>135 463</i>	<i>14 763</i>	<i>120 700</i>
<i>Administrasjonskostnader</i>	<i>9 208</i>	<i>0</i>	<i>9 208</i>
<i>Helsetjenestekostnader</i>	<i>375 903</i>	<i>453 495</i>	<i>-77 592</i>
<i>Bivirkningskostnader</i>	<i>634</i>	<i>208</i>	<i>426</i>
<b>Totale QALY</b>	<b>2,533</b>	<b>2,189</b>	<b>0,344</b>
Totale leveår	4,474	4,463	0,011
Merkostnad per vunnet QALY	<b>153 188</b>		
Merkostnad per vunnet leveår	4 822 876		

#### 4.2.2 Eksplorativ analyse

*Legemiddelverket mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyse.*

*Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som vi vurderer mest sannsynlig. Legemiddelverket har valgt å presentere resultater fra en eksplorativ analyse heller enn å ikke presentere resultater. Begrepet «eksplorativ analyse» brukes til å fremheve høyere enn vanligvis akseptert usikkerhet i resultatene. Dette er analyser av mer undersøkende art, der en ser på hva resultatene blir med foreliggende forutsetninger. Legemiddelverket understreker at resultatene må tolkes med varsomhet. Legemiddelverkets alvorlighetsberegninger samt estimerte budsjettkonsekvenser må også anses som eksplorative analyser og tolkes med tilsvarende varsomhet.*

*På grunn av særskilt høy usikkerhet i de eksplorative analysene mener Legemiddelverket at resultatene i denne metodevurderingen må tolkes i nær sammenheng med hvordan Meld. St. 34 (prioriteringsmeldingen) omtaler at skjønsmessige vurderinger skal inngå i totalvurderingen av et tiltak. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet.*

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen eksplorativ analyse. Den eksplorative analysen er basert på den oppdaterte modellen fra Janssen som inkluderte pasienter over 65 år. Endringer i forutsetninger som er gjort i den eksplorative analysen sammenlignet med den oppdaterte modellen fra Janssen som inkluderte pasienter over 65 år, er vist i Tabell 25. Tabellen viser også hvordan endringene påvirker merkostnad per vunnet QALY (IKER) når den eksplorative analysen sammenlignes med basecase analysen til Janssen.

Tabell 25: Endringer i den eksplorative analysen sammenlignet med basecaseanalysen til Janssen

Forutsetning	Basecase analysen til Janssen	Eksplorativ analyse	Begrunnelse	IKER ved maks AUP (+/- absolutt endring fra basecase)
<b>IKER i analysen til Janssen som inkluderer pasienter over 65 år</b>				<b>165 238 NOK/QALY</b>
Aldersfordeling av pasienter over 65 år	12,8 %	22,7 %	Kap 3.4.1	+11 000
Placeboeffekt	Justert for antall visitter	Ujustert	Kap 3.4.1	+128 000
Effekt i komparatorarmen etter akutt fase	Basert på Star D	Basert på Sustain-1	Kap 3.4.1	-19 000
Dødelighet	Overlevelsesgevinst ved behandling med esketamin. Lik bakgrunnsdødelighet for pasienter med depresjon som for den generelle befolkningen	Ingen overlevelsesgevinst med esketamin. Bakgrunnsdødelighet justert for overdødelighet hos pasienter med depresjon med HR=1,52	Kap 3.4.1	-1 000
Kostnad for administrasjon og overvåkning med esketamin per pasient	412,50 NOK	3 700 NOK	Kap 4.1.2	+226 000
Legemiddelpris per neseppray med esketamin (eks mva)	2 095,97 NOK	2114,96	Kap 4.1.2	+3 000
Pasienter som avslutter behandling med esketamin	70% av pasientene avslutter behandling umiddelbart etter 36 uker i remisjon. 99% av pasientene har avsluttet behandling med esketamin etter 2 år	Ingen pasienter avslutter behandlingen umiddelbart etter 36 uker i remisjon, men jevn seponering til at 20% av pasientene står på behandling med esketamin etter 2 år	Kap 4.1.2	+102 000
HRQoL ved bivirkninger	Ikke fanget opp i de kliniske studiene	Fanget opp i de kliniske studiene	Kap 3.4.3	Tilnærmet 0 (-66)

\*rundet av til nærmeste 1 000 NOK

Resultatene fra den eksplorative analysen er vist i tabellen under.

Tabell 26: *Kostnad per vunne QALY og vunne leveår per pasient i Legemiddelverkets eksplorative analyse*

	<b>Esketamin</b>	<b>Orale AD</b>	<b>Differanse</b>
<b>Totale kostnader</b>	<b>637 949</b>	<b>465 533</b>	<b>172 416</b>
<i>Legemiddelkostnader</i>	151 503	14 835	136 668
<i>Administrasjonskostnader</i>	93 464	0	93 464
<i>Helsetjenestekostnader</i>	392 348	450 491	-58 143
<i>Bivirkningskostnader</i>	634	208	426
<b>Totale QALY</b>	<b>2,531</b>	<b>2,297</b>	<b>0,234</b>
Totale leveår	4,484	4,484	0
Merkostnad per vunnet QALY		737 592	
Merkostnad per vunnet leveår		n/a	

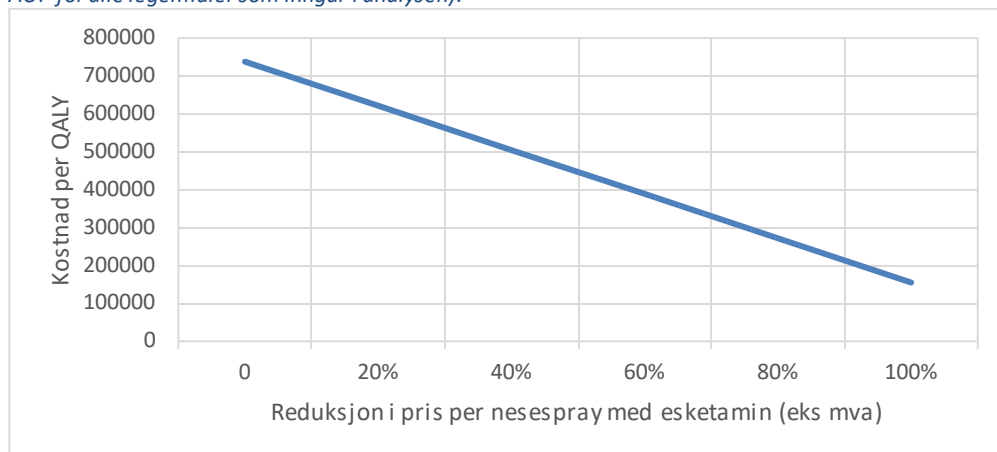
Dersom reise- og tidskostnader relatert til behandling med esketamin inkluderes i analysen blir kostnad per QALY ca. 815 000 NOK/QALY.

#### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

I enveis sensitivitetsanalyser og scenarioanalyser basert på den eksplorative analysen betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for esketamin (se Figur 12)
- Klinisk effekt av esketamin
- Klinisk effekt av orale AD
- Behandlingsvarighet med esketamin
- Kostnader ved administrasjon og overvåkning med esketamin
- Helsetjenestekostnader
- Nyttevekter

Figur 12: Kostnad per QALY ved forskjellige nivåer av legemiddelpris på esketamin fra den eksplorative analysen (basert på maks AUP for alle legemidler som inngår i analysen).



### Sensitivitetsanalyser

Ulike sensitivitetsanalyser er vist i tabellen under. Endringer i parametrene i sensitivitetsanalysene er basert på pragmatiske antagelser. 95 % konfidensintervaller er tatt hensyn til der disse var tilgjengelige fra de kliniske studiene.

Tabell 27: Enveis sensitivitetsanalyser

Parameter	Eksplorativ analyse	Sensitivitets-analyse	IKER (NOK/QALY) ved maks AUP (+/- absolutt endring fra den eksplorative analysen)*
<b>IKER i den eksplorative analysen:</b>			<b>737 592</b>
Helsetjenestekostnader	Se Tabell 20	+20 % - 20 %	687 845 (-50 000) 787 338 (+50 000)
Administrasjonskostnader ved behandling med esketamin	3700	+20 % - 20 %	817 559 (+80 000) 657 625 (-80 000)
Overgangssannsynlighet for remisjon med esketamin	0,445	0,55 0,37	610 470 (-127 000) 885 501 (+148 000)
Overgangssannsynlighet for remisjon med orale AD	0,255	0,34 0,18	896 636 (+159 000) 630 507 (-107 000)
Overgangssannsynlighet for tilbakefall med esketamin	0,056	0,10 0,01	1 274 767 (+537 000) 467 206 (-270 386)
Overgangssannsynlighet for tilbakefall med orale AD	0,123	0,18 0,06	584 088 (-154 000) 1 235 566 (+498 000)
Andel pasienter som står på behandling med esketamin etter 2 år	20%	30% 10%	792 556 (+54 964) 679 690 ((- 57 902)
Umiddelbar seponering av behandling med esketamin etter 36 uker i remisjon	0	20% 40% 60%	693 284 (-44 308) 648 977 (-88 615) 604 669 (-132 923)
Overgangssannsynligheter ved etterfølgende behandling	Basert på Edwards et al	-50% +50%	715 092 (--22 500) 768 873 (+31 281)
Nyttevekter i MDE	0,438	- 0,1 +0,1	598 493 (-139 099) 960 925 (+223 333)

Nyttevekter i RESPONSE	0,767	- 0,1 +0,1	724 707 (-12 885) 750 942 (+13 350)
Nyttevekter i REMISSION og RECOVERY	0,861	- 0,1 +0,1	983 710 (+ 246 118) 589 982 (-147 610)

\*avrundet til nærmeste 1000 NOK

Som beskrevet i kap 4.1.2 har Legemiddelverket akseptert kostnadsberegninger basert på data fra Sverige. Det er vanskelig å vurdere i hvilken grad disse er overførbare til Norge. Legemiddelverket har ikke grunnlag for å konkludere om beregningene av helsetjenestekostnadene eller administrasjonskostnadene som er benyttet i modellen vil være høyere eller lavere i en norsk setting. Legemiddelverket har derfor heller ikke grunnlag for å vurdere sannsynligheten for om IKER er underestimert eller overestimert dersom det hadde blitt benyttet relevante og plausible norske kilder for kostnadsberegningene. Det er stilt krav til hvordan behandling med esketamin skal administreres. Dette medfører økt ressursbruk for sykehusene, men det er usikkerhet hvordan dette vil organiseres i klinisk praksis.

Som beskrevet i kapittel 3.4.1 mener Legemiddelverket det er risiko for at den kliniske effekten av esketamin som tilleggsbehandling til orale AD er overvurdert sammenlignet med orale AD alene. I norsk klinisk praksis vil flertallet av pasientene motta 2 orale AD, i tillegg til at strukturert psykologisk behandling. På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket at det er større sannsynlighet for at IKER er høyere enn punkttestimatet på 737 592 NOK/QALY enn at IKER er lavere enn punkttestimatet når man vurderer de kliniske data som er benyttet i modellen separat.

Når det gjelder andelen pasienter som eventuelt fortsatt står på behandling med esketamin etter 2 år, finnes det ikke data på dette per i dag. Legemiddelverket mener anslaget til Janssen om at ingen pasienter vil få behandling etter 2 år virker lite sannsynlig (se kapittel 4.1.2). Anslaget i den eksplorative analysen på 20 % er basert på tilbakemeldinger fra klinikere i Norge. Disse samsvarte i høy grad med tilbakemeldingene som bli gitt fra kliniske eksperter i England vedrørende metodevurderingen av esketamin der. I mangel på bedre data mener Legemiddelverket at anslaget på 20 % er det beste estimatet på andelen pasienter som fortsatt vil kunne stå på behandling med esketamin etter 2 år.

Som beskrevet i kapittel 4.1.2 har Legemiddelverket antatt at ingen pasienter automatisk avslutter behandling etter 36 uker i remisjon, noe som samsvarer med anbefalingene som ble gjort av ekspertgrupper i England i forbindelse med metodevurderingen av esketamin utført av NICE. Dette betyr imidlertid ikke at ingen pasienter avslutter behandling etter 36 uker i remisjon. Det antas på gruppenivå i stedet en jevn seponering av behandling over tid, som tilsvarer en sannsynlighet for seponering med esketamin på ca. 10 % per 4 ukers syklus. Hvordan dette vil forløpe i klinisk praksis er imidlertid vanskelig å forutsi. Dersom en vesentlig andel av pasientene automatisk avslutter behandling etter 36 uker i remisjon vil IKER i Legemiddelverkets hovedscenario være overestimert.

Nyttevektene som benyttes i modellen for helsestadiene MDE, REMISSION og RECOVERY påvirker resultatene an analysen i stor grad. Janssen hevder at nyttevektene fra TRANSFORM studiene er høye sammenlignet med andre studier på pasienter med TRD. Legemiddelverket mener det er vanskelig å

vurdere sannsynligheten for om nyttevekten i MDE er høy eller lav, men er enig i at nyttevektene i stadiene REMISSION og RECOVERY er høye da disse er høyere enn det som antas for den generelle befolkningen i Norge. På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket det er lite sannsynlig at nyttevektene er enda høyere enn det som benyttes i modellen, og at sensitivitetsanalysene med økte nyttevekter er lite sannsynlige. Effekten av å redusere nyttevektene vil trekke IKER i ulike retninger. Redusert nyttevekt i MDE reduserer IKER mens redusert nyttevekt i REMISSION og RECOVERY øker IKER. Det er vanskelig å vurdere om de høye nytteverdiene i stadiene REMISSION og RECOVERY er overførbart til å konkludere om nytteverdiene i MDE er tilsvarende høye.

Scenarioanalyser

Legemiddelverket har også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til den eksplorative analyse ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert i Tabell 28.

Tabell 28: Scenarioanalyser

	Parameter	Eksplorativ analyse	Scenario analyse	IKER i scenarioanalysene (Maks. AUP) (+/- absolutt endring fra den eksplorative analysen)
	<b>Eksplorativ analyse</b>	<b>Se [4.2.2] for alle endringer</b>	-	<b>737 592</b>
1	Forholdet sykepleier-pasient ved administrasjon av esketamin	1:1	1:3	558 206 (- 179 386)
2	Respons- og remisjonsrate under akutt fase	Basert på vektete resultater fra TRANSFORM-2 og TRANSFORM-3.	Reduksjon i respons- og remisjonsrater på 17,35% i begge armer.	796 642 (+ 59 050)
3	Effekt av orale AD i vedlikeholdsfasen (dvs. tilbakefall og tap av respons)	Basert på SUSTAIN-1.	Basert på Star*D.	842 702 (+ 105 110)
4	Sannsynlighet for tilbakefall	Forskjellig sannsynlighet i behandlingsarmene (0,056 med esketamin og 0,123 med orale AD). Basert på data fra SUSTAIN-1.	Redusert sannsynlighet for tilbakefall i komparatorarmen (0,092 hentet fra STAR * D, i henhold til Janssens base case), i stedet for 0,123 hentet fra SUSTAIN-1.	900 866 (+ 163 274)
5	Reise- og tidskostnader forbundet med behandling med esketamin	Ikke inkludert	Inkludert	816 478 (+ 78 886)
6	Nyttevekter	Basert på vektete resultater fra TRANSFORM-2 og TRANSFORM-3.	Basert på studien til Sobocki et al.	559 941 (-177 651)
7	Nyttevekter i REMISSION og RECOVERY	0,861 (basert på vektete resultater fra TRANSFORM-2 og TRANSFORM-3.)	0,811 (tilsvarende som for den generelle befolkningen)	842 523 (+104 931)



## Vurdering av scenarioene

Scenario 1: Antall pasienter som eventuelt kan behandles samtidig ved administrasjon av esketamin har stor betydning for resultatene. Legemiddelverket mener imidlertid det er mest sannsynlig at pasienter, i en eventuell startfase, overvåkes i et 1:1 forhold mellom sykepleier og pasient dersom behandling med esketamin innføres i spesialisthelsetjenesten. Dette på grunn av kravene som er satt til utlevering og monitorering av pasientene, samt praktiske utfordringer og foreløpig liten erfaring med behandlingen. Dersom forholdene ligger til rette for det, mener Legemiddelverket at dette kan endres over tid.

Scenario 2: I Markov-modellen brukes overgangssannsynligheter basert på induksjonsfasen og vedlikeholdsfasen. Resultatene fra optimaliseringsfasen fra SUSTAIN-1 ble ikke inkludert i modellen. Dette er problematisk ettersom 35% av pasientene trakk seg fra optimaliseringsfasen av flere årsaker, og hovedsakelig på grunn av ikke å oppfylle kriteriene for stabil remisjon og stabil respons (23,3%). Ved å utelate optimaliseringsfasen antas det i modellen at alle pasienter i remisjon og pasienter med respons fra induksjon vil opprettholde statusen, noe som ikke er tilfelle. Denne scenarioanalysen evaluerer virkningen av en lavere respons og remisjonsrate i den akutte fasen. Det antas at av 35% av pasientene som trakk seg fra optimaliseringsfasen, trakk 50% seg på grunn av manglende respons og 50% på grunn av manglende remisjon.

Scenario 3 og 4: Se Legemiddelverket vurdering av SUSTAIN-1 som kilde til overgangssannsynligheter i vedlikeholdsfasen i kapittel 3.4.1 (s.41). Overgangssannsynligheter i vedlikeholdsfasen er svært usikre da hovedstudien SUSTAIN-1 mangler en skikkelig komparator. Følsomheten til lavere tilbakefall i komparatorarmen testes.

### Scenario 5:

Legemiddelverket mener vilkårene som er satt for behandling med esketamin medfører økt ressursbruk relatert til reise- tidskostnader sammenlignet med behandling med orale AD, og at disse kostnadene bør inkluderes i den helseøkonomiske analysen.

### Scenario 6 og 7:

Se vurderingen av nyttevekter under enveis sensitivitetsanalyser beskrevet over.

Samlet sett har de testede parametrene stor innvirkning på IKER, både ved å øke eller redusere den. Dette indikerer at det er stor usikkerhet rundt punkttestimatet på IKER i den eksplorative analysen på 737 592 NOK/QALY.

#### 4.2.4 Legemiddelverkets vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I den eksplorative analysen er merkostnad for esketamin som tilleggsbehandling til orale AD sammenlignet med behandling med orale AD alene:

- Ca. 740 000 NOK per vunnet QALY med dagens legemiddelpriser (maks AUP, eks mva). Dersom man inkluderer reise- og tidskostnader forbundet med behandling med esketamin øker kostnad per QALY til ca. 815 000 NOK/QALY.
- Merkostnad per vunnet leveår kan ikke beregnes i Legemiddelverkets analyse da det er lagt til grunn lik dødelighet i behandlingsarmene.

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med esketamin, vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 465 (150-780) millioner NOK i det femte budsjettåret når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP inkl mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete og må anses som eksplorative analyser i denne saken..

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med esketamin, vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 630 (205-1 050) millioner NOK i det femte budsjettåret når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP inkl mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. I tillegg er enhetskostnadene som inngår i budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenestens totale budsjett i stor grad basert på kostnadsdata fra Sverige. Budsjettberegningene må anses som eksplorative, og resultatene må derfor tolkes med varsomhet.

## 6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Spravato (esketamin) i henhold til bestilling «ID2019\_116 Esketamin (Spravato) – behandling ved behandlingsresistent depresjon». Bestillingen er i tråd med godkjent preparatomtale, og vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen. I metodevurderingen sammenlignes behandling med esketamin i tillegg til orale AD med orale AD alene.

*Legemiddelverket mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyse.*

*Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som vi vurderer mest sannsynlig. Legemiddelverket har valgt å presentere resultater fra en eksplorativ analyse heller enn å ikke presentere resultater. Begrepet «eksplorativ analyse» brukes til å fremheve høyere enn vanligvis akseptert usikkerhet i resultatene. Dette er analyser av mer undersøkende art, der en ser på hva resultatene blir med foreliggende forutsetninger. Legemiddelverket understreker at resultatene må tolkes med varsomhet. Legemiddelverkets alvorlighetsberegninger samt estimerte budsjettkonsekvenser må også anses som eksplorative analyser og tolkes med tilsvarende varsomhet.*

*På grunn av særskilt høy usikkerhet i de eksplorative analysene mener Legemiddelverket at resultatene i denne metodevurderingen må tolkes i nær sammenheng med hvordan Meld. St. 34 (prioriteringsmeldingen) omtaler at skjønnsmessige vurderinger skal inngå i totalvurderingen av et tiltak. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet.*

### Legemiddelverket har vurdert nytte:

Innsendt klinisk dokumentasjon for akutfasen består av data TRANSFORM-2 og TRANSFORM-3. For vedlikeholdsfasen er dokumentasjonen basert på SUSTAIN-1. Det er stor usikkerhet knyttet til om resultatene fra de kliniske studiene med esketamin er overførbare til norsk klinisk praksis. Flere av eksklusjonskriteriene i studiene på esketamin er vanlige komorbiditeter hos pasienter med depresjon. Det er derfor stor sannsynlighet for at pasienter i norsk klinisk praksis vil være sykere enn pasientene i studiene. Dette gjør det vanskelig å overføre studieresultatene til forventet effekt i norsk klinisk praksis. Komparatoren i TRANSFORM- og SUSTAIN-studier er basert på ett enkelt middel mot et mer komplekst behandlingsregime i norsk klinisk praksis. Strukturell psykologisk behandling er heller ikke inkludert i den helseøkonomiske analysen, selv om dette er en viktig del av behandlingstilbudet for pasienter med TRD. Det samme gjelder bruk av ECT. Legemiddelverket mener effekten av komparatoren i studiene sannsynligvis er undervurdert i forhold til det som vil bli observert i klinisk praksis i Norge. På den annen side var placebo-effekten høy i TRANSFORM-2, noe som kan ha overvurdert resultatene i begge armer. Det er også et spørsmål om reell blinding og representativiteten til SUSTAIN-1-resultatene til den norske klinisk praksis. Alle pasienter i komparatorarmen i SUSTAIN-1 fikk en induksjon med esketamin, noe som ikke er tilfelle i dagens standardbehandling. Legemiddelverket har testet effekten av ulike ratioer av tap

av respons og tilbakefall for komparatorarmen og bemerket at disse scenariene økte kostnad per QALY i betydelig grad.

De mest relevante studiene i denne metodevurderingen var TRANSFORM-2 og 3 for akutfasen og SUSTAIN-1 for vedlikeholdsfasen. Alle disse studiene hadde en relativ kort varighet. I modellen opprettholdes effekten av esketamin neseppray etter behandlingsstopp. Legemiddelverket har etterspurt en redegjørelse for dette, men har ikke mottatt et tilfredsstillende svar. Dersom effekten av esketamin opphører ved behandlingsstopp vil kostnad per QALY være høyere enn det som er estimert i den eksplorative analysen. Legemiddelverket mener det er særskilt stor usikkerhet knyttet til langtidseffekten av behandling med esketamin sammenlignet med dagens behandling av TRD i norsk klinisk praksis.

Nyttevektene som benyttes i modellen er basert på målinger fra TRANSFORM-2 og 3 som undersøkte effekten i akutt fase av TRD, dvs 4 uker. Legemiddelverket er skeptiske til om disse nyttevektene er representative utover den akutte fasen. Legemiddelverket mener nyttevektene som antas i helsestadiene REMISSION og RECOVERY virker lite klinisk plausible da disse er høyere enn det som antas for den generelle befolkningen. Endringer av nyttevekter i de forskjellige stadiene i modellen trekker kostnad per QALY i ulike retninger. Reduserte nyttevekter i helsestadiet MDE reduserer IKER, mens reduserte nyttevekter i helsestadiene REMISSION og RECOVERY øker IKER. Endring av nyttevekter under respons har mindre betydning for resultatene. Legemiddelverket mener det er vanskelig å vurdere om de høye nytteverdiene i stadiene REMISSION og RECOVERY er overførbart til å konkludere om nytteverdiene i MDE er tilsvarende høye.

#### Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Når det gjelder ressursbruk er det lite sannsynlig at helsetjenestekostnadene og kostnadene forbundet med administrering og overvåking av pasienter som får esketamin, er overførbare til norske forhold, da enhetskostnadene er basert på kostnadsanslag fra Sverige. Legemiddelverket har ikke hatt kapasitet til å gjøre egne kostnadsanslag basert på norske enhetspriser. Enkelte enhetspriser fra Sverige kan tyde på at kostnadene er høyere enn det som ville blitt lagt til grunn med norske enhetskostnader. Dersom det hadde blitt lagt til grunn lavere enhetskostnader i forbindelse helsetjenestekostnadene ville kostnad per QALY økt sammenlignet med den eksplorative analysen. Samtidig ville lavere enhetskostnader relatert til administrasjon med esketamin ført til en reduksjon i kostnad per QALY.

En forutsetning i den helseøkonomiske analysen som har stor betydning for resultatet, er hvorvidt man kan behandle, og dermed administrere og overvåke, flere pasienter samtidig med esketamin. Janssen antok at 3 pasienter kan behandles samtidig og overvåkes av en sykepleier mens Legemiddelverket mener det er mer sannsynlighet at administrasjon og overvåking av pasientene vil bli gitt i et 1:1 forhold mellom sykepleier og pasient. Legemiddelverket mener imidlertid også at dette forholdet kan endre seg over tid ettersom man får mer erfaring med behandling av esketamin og dersom praktiske og organisatoriske forhold ligger til rette for det. Dersom man i klinisk praksis kan legge til rette for administrasjon og overvåking av flere pasienter samtidig ved behandling med esketamin vil kostnad per QALY reduseres betydelig.

Relativt kort studielengde i de kliniske studiene gjør det også usikkert å anslå behandlingens lengde med esketamin i klinisk praksis. Dersom behandlingens lengde er kortere og flere pasienter avslutter behandling tidligere enn det som er antatt i den eksplorative analysen vil kostnad per QALY reduseres.

Legemiddelverket mener reise og tidskostnader ved behandling med esketamin burde vært inkludert i den helseøkonomiske modellen. Dersom dette inkluderes, med forutsetningene som er presentert i kapittel 4.1.2, øker kostnad per QALY fra ca. 740 000 NOK/QALY til ca. 820 000 NOK/QALY.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Den helseøkonomiske modellen, som ligger til grunn for alvorlighetsberegningene, er designet med et kosttidsperspektiv (5 år) for å analysere en episode med alvorlig behandlingsresistent depresjon. Modellen er derfor ikke egnet til å estimere prognose for pasienter med TRD i et livstidsperspektiv, noe som benyttes ved beregning av alvorlighetsgrad. Legemiddelverket har derfor måttet gjøre en rekke antagelser og tilpasninger for å beregne alvorlighetsgraden forbundet med TRD. Legemiddelverkets beregning tilsier et absolutt prognosetap på mellom ca. 6,2 – ca. 12,6 QALY. Beregningene er heftet med stor usikkerhet, og må anses som eksplorative.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket har anslått budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett til ca. 465 (150-780) millioner NOK i det femte budsjettåret når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP inkl. mva. Anslaget er presentert som et intervall da det er stor usikkerhet i antall pasienter som vil kunne få behandling med esketamin.

Tilsvarende budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett ble anslått til ca. 630 (205-1 050) millioner NOK i det femte budsjettåret når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP inkl. mva. Enhetskostnadene som inngår budsjettvirkningene utover legemiddelkostnadene, for spesialisthelsetjenestens totale budsjett, er i stor grad basert på kostnadsdata fra Sverige. Budsjettberegningene må derfor tolkes med varsomhet.

Dersom pasienter fortsetter behandling med esketamin uten at de tilfredsstillt kravet om respons på 50 % reduksjon i MADRS vil flere pasienter få behandling med esketamin enn det som er antatt i budsjettberegningene, og legemiddelkostnadene ved behandling med esketamin vil derfor øke. Dersom dette er tilfellet vil budsjettberegningene være underestimert.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Som beskrevet i avsnittene over mener Legemiddelverket følgende momenter er meget usikre i den helseøkonomiske analysen:

- Overførbarheten av resultatene fra de kliniske studiene til norsk klinisk praksis
- Relativ effekt av esketamin sammenlignet med orale AD
- Langtidseffekter av behandling med esketamin
- Ressursbruk relatert til helsetjenestekostnader og administrasjon og overvåking av behandling med esketamin
- Antall pasienter som kan behandles med esketamin samtidig
- Behandlingslengde med esketamin i klinisk praksis
- Budsjettkonsekvenser
- Alvorlighetsberegningene
- Nyttevekter i den helseøkonomiske modellen

På bakgrunn av de ovennevnte usikkerhetsmomentene mener Legemiddelverket at det er stor usikkerhet knyttet til i hvilken grad den helseøkonomiske modellen er egnet som beslutningsgrunnlag i den aktuelle metodevurderingen. Legemiddelverket har likevel valgt å presentere resultatene fra kostnad per QALY analysen, men anser analysene som er presentert som eksplorative analyser, og at resultatene derfor må tolkes med varsomhet. Endringer i flere av disse parametrene trekker kostnad per QALY i Legemiddelverkets analyse i forskjellig retning, og Legemiddelverket vil ikke spekulere i sannsynligheten for om den totale effekten av disse usikkerhetsmomentene vil øke eller redusere kostnad per QALY i den eksplorative analysen.

Fare for økt misbruk og komplikasjoner med behandling med esketamin er ikke inkludert i den helseøkonomiske analysen. Dersom behandling med esketamin fører til økt misbruk i klinisk praksis vil kostnadene relatert til behandling av esketamin være underestimerte og nytten av behandling med esketamin være overestimert. Følgelig vil også merkostnad per vunne QALY for behandling med esketamin sammenlignet med dagens behandling være underestimert. Tilsvarende vil også gjelde dersom behandling med esketamin fører til komplikasjoner. Dersom behandling med esketamin fører til komplikasjoner vil kostnadene relatert til behandling av esketamin være underestimerte og nytten av behandling med esketamin være overestimert.

Statens legemiddelverk, 16-11-2020

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Ania Urbaniak  
Kristian Samdal  
Leung Ming Yu

## REFERANSER

---

1. Norsk legemiddelhåndbok. T5.5 Depresjoner 2015 [updated 03-06-2019; cited 2020 04-05]. Available from: <https://www.legemiddehandboka.no/T5.5/Depresjoner>.
2. Norsk elektronisk legehåndbok. Depresjon 2019 [updated 02-04-2020. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/psykiatri/tilstander-og-sykdommer/depresjoner/depresjon/>.
3. Helsedirektoratet. Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten. 2009.
4. Kringlen E, Torgersen S, Cramer VJAjop. A Norwegian psychiatric epidemiological study. 2001;158(7):1091-8.
5. Norsk elektronisk legehåndbok. Depresjon 2020 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/psykiatri/tilstander-og-sykdommer/depresjoner/depresjon/>.
6. Store norske leksikon. Anhedoni. 2019.
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Spravato 2020 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_no.pdf).
8. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje om bruk av elektrokonvulsiv behandling - ECT 2017.
9. EMA. Assessment Report for Spravato. 2019.
10. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study. 2019;176(6):428-38.
11. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, et al. Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression—TRANSFORM-3. 2020;28(2):121-41.
12. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, et al. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. 2019;76(9):893-903.
13. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\* D report. 2008;6(1):128-42.
14. Edwards SJ, Hamilton V, Nherera L, Trevor N. Lithium or an atypical antipsychotic drug in the management of treatment-resistant depression: a systematic review and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England). 2013;17(54):1-190.
15. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry. 2020;28(2):121-41.



16. Wiles N, Thomas L, Abel A, Ridgway N, Turner N, Campbell J, et al. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaIT randomised controlled trial. *The Lancet*. 2013;381(9864):375-84.
17. ClinicalTrials.gov. A Study of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant for Relapse Prevention in Adult Participants With Treatment-resistant Depression (SUSTAIN-1).
18. ClinicalTrials.gov. Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D).
19. Posternak MA, Zimmerman M. Therapeutic effect of follow-up assessments on antidepressant and placebo response rates in antidepressant efficacy trials: meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2007;190:287-92.
20. Office for National Statistics. National Life Tables: 2015-2017.
21. Folkehelseinstituttet. Psykisk helse i Norge. 2018.
22. Bergfeld IO, Mantione M, Figuee M, Schuurman PR, Lok A, Denys D. Treatment-resistant depression and suicidality. *Journal of affective disorders*. 2018;235:362-7.
23. Mykletun A, Bjerkeset O, øverland S, Prince M, Dewey M, Stewart R. Levels of anxiety and depression as predictors of mortality: the HUNT study. *British Journal of Psychiatry*. 2009;195(2):118-25.
24. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012;15(5):708-15.
25. Sobocki P, Ekman M, Agren H, Krakau I, Runeson B, Martensson B, et al. Health-related quality of life measured with EQ-5D in patients treated for depression in primary care. *Value Health*. 2007;10(2):153-60.
26. Access M. Esketamine for the Treatment of Patients With Treatment-Resistant Depression (TRD) - HTA-compatible systematic literature review (SLR) to identify health state utility values (HSUVs). 2019.
27. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):204.
28. Det kongelige helse- og omsorgsdepartementet. Meld. St. 34 (2015-2016). Verdier i pasientens helsetjeneste - Melding om prioritering. 2016.
29. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal - Esketamine for treatment-resistant depression (ID1414) 2020 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10371/documents/committee-papers-2>].
30. Ekman M, Granstrom O, Omerov S, Jacob J, Landen M. The societal cost of depression: evidence from 10,000 Swedish patients in psychiatric care. *Journal of affective disorders*. 2013;150(3):790-7.
31. Statens legemiddelverk. Spravato (esketamin) neseppray skal kun utleveres etter rekvisisjon fra sykehus 2020 [Available from: <https://legemiddelverket.no/nyheter/spravata-esketamin-neseppray-skal-kun-utleveres-etter-rekvisisjon-fra-sykehus>].
32. Södra sjukvårdsregionen 2020 [Available from: <https://sodrasjukvardsregionen.se/>].

33. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase 2020 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>].
34. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.
35. Gronemann FH, Jorgensen MB, Nordentoft M, Andersen PK, Osler M. Incidence of, Risk Factors for, and Changes Over Time in Treatment-Resistant Depression in Denmark: A Register-Based Cohort Study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2018;79(4).
36. Khan A, Mar KF, Brown WA. The conundrum of depression clinical trials: one size does not fit all. *International clinical psychopharmacology*. 2018;33(5):239-48.
37. Rutherford BR, Roose SP. A model of placebo response in antidepressant clinical trials. *The American journal of psychiatry*. 2013;170(7):723-33.
38. Leucht S, Fennema H, Engel RR, Kaspers-Janssen M, Szegedi A. Translating the HAM-D into the MADRS and vice versa with equipercentile linking. *Journal of affective disorders*. 2018;226:326-31.
39. Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Medical Research Methodology*. 2011;11(1):139.
40. Berman RM, Marcus RN, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Corey-Lisle PK, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2007;68(6):843-53.

## APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

---

Janssen sendte inn alvorlighetsberegninger basert på basecase fra modellen som inkluderte muligheten for å gjøre den helseøkonomiske analysen med tidsperspektiv på 40 år. Dette ga et absolutt prognosetap (APT) på 14,1 QALY. Legemiddelverket mener imidlertid denne modellen er uegnet for å beregne alvorlighetsgraden den aktuelle pasientgruppen. Dette fordi modellen er designet for å simulere en episode av depresjon og dermed ikke tar hensyn til tilbakevendende depressive lidelser, og fordi modellen antar at pasienter som ikke responderer på behandling vil ha en nyttevekt på 0,46 tilsvarende akutt depressiv lidelse (MDE) resten av livet. Dette er ikke klinisk plausibelt da depresjon er kjennetegnet av episodiske hendelser og det er grunn til å anta HRQoL vil være høyere enn 0,46 mellom episodene med depresjon. Legemiddelverket forkastet derfor estimatet til Janssen for APT, og har gjort egne beregninger. Absolutt prognosetap (APT) skal beregnes i et livstidsperspektiv, men den helseøkonomiske modellen som er utgangspunkt for alvorlighetsberegningene har et tidsperspektiv på kun 5 år. På grunn av dette har Legemiddelverket vært nødt til å gjøre tilpasninger basert på udokumenterte antagelser. Beregningene av alvorlighetsgrad i denne metodevurderingen er derfor meget usikre, og må anses som eksplorative analyser. Resultatet må derfor tolkes med varsomhet.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med orale AD.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er studiedata og tilbakemeldinger fra klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med. Det er vanskelig å få nøyaktige tall på gjennomsnittsalderen for pasientgruppen i Norge. På bakgrunn av dette har Legemiddelverket benyttet et aldersintervall på 46-51 år som representerer gjennomsnittsalderen på pasientpopulasjonen i Norge.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY<sub>A</sub>. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>11</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte

---

<sup>11</sup> SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)<sup>12</sup>. Tabell A 1 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.

- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette  $P_A$ . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

I den helseøkonomiske analysen har tilstandene REMISSION og RECOVERY livskvalitetsvekt 0,866 for en gjennomsnittlig 51 år gammel person. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 51 åring lavere – den er 0,811 og er hentet fra tabellen til slutt i dette appendikset. Vi har justert for dette ved å gange prognosen med faktoren 0,94<sup>13</sup>. Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

- 4)  $APT = QALYs_A - PA$

Tabellen under viser beregninger av APT for en episode av TRD. Beregningene er basert på antagelsene som ligger til grunn i Legemiddelverkets hovedscenario.

Tabell 29: Beregnet alvorlighetsgrad for en episode med TRD (5 år)

Alder	A	51
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALYs_A$	4,05
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	$P_A$	2,53
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) –justert.	$P^*_A$	2,37
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>1,68</b>

<sup>12</sup> Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

<sup>13</sup>  $0,811/0,866=0,94$

APT i tabellen estimerer antall mistede QALY som følge av TRD i et tidsperspektiv på 5 år. Som beskrevet i kapittel 1.3 vil pasienter med klinisk depresjon i gjennomsnitt oppleve 4 episoder med depresjon. Som en pragmatisk tilnærming antar Legemiddelverket i alvorlighetsberegningene at pasientgruppen allerede har hatt en episode med depresjon. Legemiddelverket mener det ikke er klinisk plausibelt at en person som ikke har fått respons på behandling under en episode med alvorlig depresjon vil ha en nyttevekt tilsvarende helsestadiet MDE resten av livet (0,438 i Legemiddelverkets eksplorative analyse). På grunn av sykdommens episodiske natur er det rimelig å anta en høyere nyttevekt i perioden mellom episodene med depresjon. Legemiddelverket har ikke data på HRQoL i periodene mellom episoder av depresjon, og har som en pragmatisk tilnærming anslått en nyttevekt på mellom 0,6 og 0,8 i disse periodene.

Følgende antagelser ligger til grunn i Legemiddelverkets beregning av APT:

- Gjennomsnittsalder: 46-51 år
- Antall gjenværende episoder med depresjon som inngår i alvorlighetsberegningene: 2-3
- Nyttvekt i perioden mellom depressive episoder: 0,6– 0,8
- Gjenstående levetid for pasienter med TRD basert på innsendt modell med 40 års tidsperspektiv og justert for generell høyere dødelighet hos pasienter med depresjon sammenlignet med den generelle befolkningen

Med disse antagelsene lagt til grunn ligger APT på mellom 6,2 og 12,6 QALY.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på mellom ca. 6,2 – ca. 12,6 QALY. Beregningene er heftet med stor usikkerhet. Analysen må anses som en eksplorativ analyse og resultatene må tolkes med varsomhet.

Prognosen til pasientene med dagens standardbehandling er beregnet på bakgrunn av innsendt helseøkonomisk modell med data fra SUSTAIN-1. Legemiddelverket mener pasientene i SUSTAIN-1 sannsynligvis er underbehandlet i forhold til norsk klinisk praksis. Dersom dette er tilfellet vil pasienter i norsk klinisk praksis ha en bedre prognose enn det som ligger til grunn for alvorlighetsberegningene, og APT vil da være overestimert.

## Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabell A 1 viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelevante) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå<sup>14</sup> og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene<sup>15</sup> for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al<sup>16</sup>. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige<sup>17</sup>, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)<sup>18</sup>.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (34), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70<sup>19</sup> (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt<sup>20</sup> av rådata fra Stavem et al<sup>21</sup>. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelevante livskvalitetsstudier fra Europa<sup>22</sup>. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

---

<sup>14</sup> SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

<sup>15</sup> Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

<sup>16</sup> Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

<sup>17</sup> Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

<sup>18</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

<sup>19</sup> I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

<sup>20</sup> I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

<sup>21</sup> Stavem - personlig kommunikasjon

<sup>22</sup> Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC: health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. Health and quality of life outcomes. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):3.

## APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

---

### A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Janssen har levert budsjettberegninger som inkluderer legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten og budsjettberegninger for spesialisthelsetjenesten samlet, som også inkluderer helsetjenestekostnader, administrasjonskostnader ved behandling med esketamin og kostnader relatert til behandling av bivirkninger. Det er ikke levert budsjettberegninger som inkluderer eventuelle kostnader i helse- og omsorgstjenesten utover spesialisthelsetjenesten, og er derfor ikke presentert i denne metodevurderingen.

Behandling med esketamin gis som tilleggsbehandling til orale AD, og bruk av esketamin er derfor antatt å ikke fortrenge annen behandling. Legemiddelkostnader for behandling med orale AD er derfor utelatt i budsjettberegningene. Budsjettberegningene er estimert med innsendt helseøkonomisk modell, og med de samme antagelsene som ligger til grunn for den eksplorative analysen. Resultatene må derfor tolkes med varsomhet. I tillegg er enhetskostnadene som inngår i budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenestens totale budsjett er i stor grad basert på kostnadsdata fra Sverige.

### A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Janssen har estimert antall pasienter som er aktuelle for behandling med esketamin med utgangspunkt i

[Redacted text]

Janssen hevder at behandling med esketamin vil begrenses på grunn av at det bør vises varsomhet med behandling med esketamin hos pasienter som har komorbide psykiske lidelser og at dagens behandling med orale AD administreres i primærhelsetjenesten og at bare en liten andel henvises videre til psykiater. Janssens anslag på antall pasienter som er aktuelle for behandling de neste fem årene er vist i tabellen under. Budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ble av Janssen anslått til ca. 140 millioner NOK inkl mva. i år 5 etter innføring.



Table 35. Estimated esketamine nasal spray patient numbers

Description	2020 (Q3+4)	2021	2022	2023	2024	Source
Number of TRD patients/year	10776	11676	12576	13476	14376	(Gronemann) <sup>56</sup>
80% of patients on SSRI/SNRI	8621	9341	10061	10781	11501	DK registry study – Data on file <sup>57</sup>
Proportion of TRD patients receiving esketamine nasal spray	1%	2%	5%	7%	8%	NO Risperdal Consta market uptake from launch
Total number of patients receiving esketamine nasal spray induction	43	187	503	755	920	

Legemiddelverket er skeptiske til om opptaket av Risperdal Consta til behandling for schizofreni er den beste, tilgjengelige kilden for hvordan behandlingen med esketamin vil utvikle seg. Legemiddelverket kontaktet derfor kliniske eksperter og spurte hvor mange pasienter de mente ville kunne være aktuelle for behandling med esketamin i Norge. Klinikere understreket at dette er vanskelig å anslå, men at på grunn av stort behov for behandlingsalternativer kan forventes at mange pasienter vil få esketamin dersom behandlingen innføres. Det ble anslått at ca. 2-3 000 pasienter kan være aktuelle for behandling esketamin på bakgrunn av at muligens 1/3 av pasientene med TRD vil kunne få behandling. Anslagene på antall pasienter med TRD i Norge fra Janssen og klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med samsvarer i stor grad. Det er imidlertid stor forskjell i anslagene fra Janssen og klinikerne i andelen pasienter med TRD som vil kunne få behandling med esketamin (■ vs 33%). På grunn av stor usikkerhet knyttet til antall pasienter som vil bli behandlet med esketamin har Legemiddelverket valgt å presentere budsjettberegningene som et ■ og 4700 (forventet antall pasienter med TRD i 2024 fra tabellen over\*33%). Ytterpunktene i intervallet kan anses som «lav»- og «høy»-scenarier. Som en pragmatisk tilnærming antas det i Legemiddelverkets budsjettberegninger en jevn stigning i opptak av behandling med esketamin, og at alle pasienter som er aktuelle for behandling med esketamin vil få det i år 5.

Antallet pasienter som får behandling med esketamin i år fem i legemiddelverkets budsjettberegninger blir da 2810 (920-4700).

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med esketamin (Spravato) i de første fem årene, presenteres i Tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der esketamin (Spravato) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 2.

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med esketamin (Spravato) over den neste femårs-perioden – dersom esketamin (Spravato) tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Esketamin (Spravato)	562	1124	1686	2248	2810

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med esketamin (Spravato) den neste femårs-perioden – dersom esketamin (Spravato) IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Esketamin (Spravato)	0	0	0	0	0

### A.1.3 Estimert av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelkostnader for behandling med esketamin er beregnet i den helseøkonomiske modellen med antagelsene som ligger til grunn i Legemiddelverkets hovedscenario, bortsett fra at merverdiavgift er inkludert og at kostnadene ikke er diskontert.

Gjennomsnittlige legemiddelkostnader per pasient ved behandling med esketamin de første fem årene ble estimert til:

År 1: 139 449

År 2: 28 876

År 3: 4 714

År 4: 878

År 5: 163

Legemiddelutgifter per år med antall pasienter som vist i Tabell 1 er vist i tabellen under.

Tabell 3: Legemiddelutgifter per år – dersom Esketamin (Spravato) blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Esketamin (Spravato), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	78 370 475	16 228 516	2 649 374	493 572	91 574
Esketamin (Spravato), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		156 740 950	32 457 031	5 298 747	987 144
Esketamin (Spravato), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			235 111 425	48 685 547	7 948 121
Esketamin (Spravato), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				313 481 900	64 914 063
Esketamin (Spravato), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					391 852 375

Tabell 4: Legemiddelutgifter per år – dersom Esketamin (Spravato) IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Esketamin (Spravato), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Esketamin (Spravato), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Esketamin (Spravato), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Esketamin (Spravato), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Esketamin (Spravato), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0

### 6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 5.

Tabell 5: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Esketamin (Spravato) får offentlig finansiering	78 370 475	172 969 466	270 217 830	367 959 767	465 793 277
Esketamin (Spravato) ikke får offentlig finansiering	0	0	0	0	0
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>78 370 475</b>	<b>172 969 466</b>	<b>270 217 830</b>	<b>367 959 767</b>	<b>465 793 277</b>

Det er meget stor usikkerhet i antallet pasienter som vil få behandling med esketamin i klinisk praksis. Som beskrevet i kapittel A.1.2 har Legemiddelverket gjort tilsvarende beregninger der pasientantallet er variert. Dersom man legger til grunn et pasientantall på 920 og 4 700 pasienter blir budsjettvirkningene på henholdsvis ca. 150 millioner NOK og ca. 780 millioner NOK i år 5.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med esketamin (Spravato), vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 465 (150-780) millioner NOK i det femte budsjettåret når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP inkl mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

### 6.1.2 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt. Under vises beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetjenesten. Dette inkluderer helsetjenestekostnader relatert til behandling og oppfølging av pasienter med depresjon, samt administrasjonskostnader og monitorering av pasienter som behandles med esketamin. Kostnader relatert til behandling av bivirkninger er utelatt, da disse er neglisjerbare. Budsjettvirkningene er beregnet på tilsvarende måte som budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett.

### A.2.2 Estimat av utgifter etter kostnadskomponent

**Tabell 6:** Utgifter per år etter kostnadskomponent (andre relaterte kostnadskomponenter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten) – dersom esketamin (Spravato) blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Administrasjonskostnader for kohorten som starter behandlingen i år 1	43 110 251	8 819 224	1 441 718	268 632	49 841
Administrasjonskostnader for kohorten som starter behandlingen i år 2		86 220 502	17 638 448	2 883 436	537 265
Administrasjonskostnader for kohorten som starter behandlingen i år 3			129 330 754	26 457 673	4 325 154
Administrasjonskostnader for kohorten som starter behandlingen i år 4				172 441 005	35 276 897
Administrasjonskostnader for kohorten som starter behandlingen i år 5					215 551 256
Helsetjenestekostnader for kohorten som starter behandlingen i år 1	39 914 274	55 776 578	50 246 577	51 864 726	53 429 763
Helsetjenestekostnader for kohorten som starter behandlingen i år 2		79 828 547	111 553 156	100 493 154	103 729 452
Helsetjenestekostnader for kohorten som starter behandlingen i år 3			119 742 821	167 329 734	150 739 731
Helsetjenestekostnader for kohorten som starter behandlingen i år 4				159 657 094	223 106 311
Helsetjenestekostnader for kohorten som starter behandlingen i år 5					199 571 368
Legemiddelkostnader for kohorten som starter behandlingen i år 1	78 370 475	16 228 516	2 649 374	493 572	91 574

Legemiddelkostnader for kohorten som starter behandlingen i år 2		156 740 950	32 457 031	5 298 747	987 144
Legemiddelkostnader for kohorten som starter behandlingen i år 3			235 111 425	48 685 547	7 948 121
Legemiddelkostnader for kohorten som starter behandlingen i år 4				313 481 900	64 914 063
Legemiddelkostnader for kohorten som starter behandlingen i år 5					391 852 375

**Tabell 7:** Utgifter per år etter kostnadskomponent (andre relaterte kostnadskomponenter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten) – dersom esketamin (Spravato) IKKE blir tatt i bruk. Da det antas at ingen pasienter vil få behandling med esketamin dersom det ikke innføres, er disse kostnadene kun relatert til helsetjenestekostnader ved behandling med orale AD.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Helsetjenestekostnader for kohorten som starter behandlingen i år 1	48 506 347	60 113 787	56 142 754	56 446 543	56 613 182
Helsetjenestekostnader for kohorten som starter behandlingen i år 2		97 012 693	120 227 573	112 285 508	112 893 086
Helsetjenestekostnader for kohorten som starter behandlingen i år 3			145 519 040	80 341 360	168 428 262
Helsetjenestekostnader for kohorten som starter behandlingen i år 4				194 025 386	240 455 147
Helsetjenestekostnader for kohorten som starter behandlingen i år 5					242 531 733

**A.2.3 Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten**

**Tabell 8:** Forventet budsjettvirkning totalt for spesialisthelsetjenesten dersom legemiddel tas i bruk til aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Esketamin (Spravato) tas i bruk	161 395 000	403 614 317	700 171 304	1 049 355 220	1 452 110 315
Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	78 370 475	172 969 466	270 217 830	367 959 766	465 793 277
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten (administrasjonskostnader og helse tjenestekostnader)	83 024 525	230 644 851	429 953 474	681 395 454	986 317 038
Esketamin (Spravato) tas ikke i bruk	48 506 347	157 126 480	321 889 367	443 098 797	820 921 410
Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	0	0	0	0	0
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten (helse tjenestekostnader)	48 506 347	157 126 480	321 889 367	443 098 797	820 921 410
<b>= Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>112 888 653</b>	<b>246 487 837</b>	<b>378 281 937</b>	<b>606 256 423</b>	<b>631 188 905</b>

Legemiddelverket har gjort tilsvarende beregninger der pasientantallet er variert. Dersom man legger til grunn et pasientantall på 920 og 4 700 pasienter blir budsjettvirkningene på henholdsvis ca. 205 millioner NOK og ca. 1 050 millioner NOK. Økningen i budsjettvirkninger sammenlignet med spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett skyldes økte kostnader forbundet med administrasjon og overvåkning av pasienter som behandles med esketamin (Spravato).

- Konklusjon budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenestens:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med esketamin (Spravato), vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 630 (205-1 050) millioner NOK i det femte budsjettåret når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP inkl mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## APPENDIKS 3: OVERGANGSSANNSYNLIGHETER, SEPONERING OG DØDELIGHET

---

Transition probabilities assumed in Janssen's base case are shown in Table 5-1. Data sources and calculations are further described in the sections below.

Table 5-1 Health State transition probabilities

Comparator	MDE to Remission*	MDE to Response*	Response to Remission†	Relapse†	Loss of response†	Recurrence†
Esketamine nasal spray plus oral AD	0.525	0.168	0.199	0.056	0.042	0.029
Oral AD	0.180	0.130	0.124	0.092	0.224	0.029

\* Evaluated at the end of the acute phase

†Per four-week cycle

### *Transition probabilities for Response and Remission (acute phase)*

#### **Base case**

##### **Esketamine nasal spray plus oral AD**

Transition from MDE to remission and response, for esketamine nasal spray plus oral AD data is derived from TRANSFORM-2 (10). The observed cases approach was used to calculate response and remission. All remitters were assumed to also be responders; these patients were subtracted to get the transition probability of response without achieving remission.

- Remission transition probability for the esketamine nasal spray plus oral AD arm:  $0.525 = 53/101$
- Response transition probability for the esketamine nasal spray plus oral AD arm:  $0.168 = 70-53/101$

##### **Oral AD**

Data of the placebo nasal spray plus oral AD arm from TRANSFORM-2 was used in the base case. In TRANSFORM-2 the response/ remission rates for the placebo nasal spray plus oral AD arm showed high placebo effects compared to other studies in depression, which are therefore not representative of the effects expected in clinical practice. To adjust for this, and to better reflect clinical practice, the transition probabilities for placebo nasal spray plus oral AD can be adjusted on the basis of the number of visits. For further details on the placebo adjustments, see section below ("Justification for Placebo nasal spray + Oral AD Adjustments for Visit Effect"). Estimates for nasal placebo spray plus oral AD after adjustments for 7 visits (i.e. 1 out of 8 visits was maintained during the acute 4-week phase) were used in the base case.

- Response transition probability for the oral AD arm: 0.180
- Remission transition probability for the oral AD arm: 0.130

## ***Alternative data sources for Oral AD transition rates Response and Remission***

### **TRANSFORM-2 placebo nasal spray plus oral AD – alternative adjustments**

In addition to the adjustment for 7 visits used in the base case, data from TRANSFORM-2 can be used unadjusted or adjusted for 6 visits.

### **Treatment Resistant Depression in Stockholm (TRIST) RWE data cohort**

Alternative transition rates for response and remission for the comparator arm were derived from the register-based Treatment Resistant Depression in Stockholm (TRIST) study, with a subset of patients with a clinical outcome measure recorded in the patient registers (initial analysis focused on MADRS-S). This population was matched (using key baseline characteristics such as severity, previous AD failures and single/ recurrent episodes) to the placebo nasal spray population in TRANSFORM using the MAIC (matched-adjusted-indirect-comparison) methodology. Results from this analysis indicate the following probabilities which are used in a scenario analysis:

- Response transition probability for the oral AD arm: 0.065
- Remission transition probability for the oral AD arm: 0.094

## ***Justification for Placebo nasal spray + Oral AD Adjustments for Visit Effect***

Response and remission rates for placebo nasal spray + oral AD from TRANSFORM-2 are high compared to other studies in depression.<sup>3</sup> Thus, the efficacy of placebo nasal spray + oral AD observed in TRANSFORM-2 may not be representative of oral AD treatment effects in clinical settings. The efficacy of placebo nasal spray + oral AD was adjusted to approximate the real-world treatment effect of oral ADs.

The placebo effect in ADs trials has been well recognized and studied (36, 37). To reduce placebo response, researchers state that the focus should be on limiting patient expectations and the intensity of therapeutic contact in antidepressant clinical trials (37). (37). However, both factors were present during the TRANSFORM-2 trial. High expectancy is hypothesized to be due to using a nasal spray device that leaves a bitter taste (also in the placebo nasal spray) and awareness of an investigational drug for the treatment of depression, a disease area with a high unmet needs and no new interventions in decades. For example, patients have been given the placebo nasal spray and reported the adverse event of dissociation, which should be unique to the active ingredient of esketamine nasal spray. Quantifying the effect of high expectancy is very challenging. However, it may be possible to quantify the therapeutic value of the scheduled visits from TRANSFORM-2 (eight visits during the 4-week acute treatment period with each visit lasting at least 2 hours).

It has been shown that follow-up visit assessments in ADs treatment trials translate into a significant therapeutic effect, representing about 40% of the response to placebo (19). The authors showed that an extra follow-up visit associated with a Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) reduction (improvement) in the range of 0.67-0.86 HAM-D points. These estimates were the result of a meta-



analysis of double-blind, placebo-controlled antidepressant trials (n=41) that reported weekly changes in HAM-D scores (19). In the TRANSFORM-2 trial patient's depressive symptoms were evaluated by the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Absolute HAM-D score improvements of 10, 20 and 25 points have been found to correspond to improvements of 12, 26 and 34 points in MADRS score, respectively (38). Taking the conservative side by using the values on the lower bound of the suggested ranges (i.e., therapeutic improvement effect of 0.67 HAM-D points per follow-up visit and the equivalence of 1 point improvement on HAM-D approximately equal to 1.2 points improvement on MADRS), it was estimated that each follow-up visit is associated with an improvement of 0.804 points in MADRS score.

Patients randomized to the placebo nasal spray + oral AD in TRANSFORM-2 followed the same visit schedule as patients receiving esketamine nasal spray + oral AD. The use of esketamine nasal spray in clinical practice will require the same number of doctor visits as observed in TRANSFORM-2. Therefore, adjustment for visit effect for esketamine nasal spray + oral AD is not needed. However, it is not expected that patients on oral ADs in clinical practice will commit to the same intensive therapeutic contact as per the TRANSFORM-2 trial protocol (eight visits during the 4-week acute treatment period). Because patients may still have physician visits during the acute treatment period for general disease management or that the impact of the visits may plateau (i.e., may not be linear after the first few visits), adjustments for placebo nasal spray + oral AD efficacy were estimated for six and seven extra visits (i.e., extra visits that would not have occurred in real world for patients on an oral AD treatment).

In the scenario analyses, it was assumed that patients will have one physician visits during the first 4 weeks of treatment. Thus, the efficacy estimates for placebo nasal spray + oral AD from the trial was adjusted by seven additional visits. As an example, six extra physician visits translate to 5.628 points improvement in MADRS score (0.804 MADRS points per-visit × 7 visits). The adjustment applied is as follows:

$$MADRS_{Adjusted} = MADRS_{original} + 5.628.$$

This equation was applied at the individual level (i.e., the observed MADRS scores at the end of the acute phase for individual patients were adjusted), and then the efficacy estimates (response and remission) were recalculated.

The impact of visit effects on the placebo nasal spray + oral AD efficacy from TRANSFORM-2 are shown in Table 5-2. The unadjusted rates were 31% and 52% for remission and response, respectively. Adjustments for 6 and 7 extra visits decreased the remission to 18% and response to 34%-31%.

Table 5-2 Response and Remission adjusted by number of Doctor's Visits

	Unadjusted	6 visits	7 visits
Remission	31%	18%	18%
Response	52%	34%	31%

After adjusting for the placebo effect from doctor's visit, the remission and response estimated from TRANSFORM-2 aligns better with the literature, though the adjusted remission and response are still higher than the reported values from the literature. From the literature, remission and response estimates for oral ADs (e.g., SSRI/SNRIs) are much lower (less than half) than the unadjusted estimates observed in TRANSFORM-2. This indicates that without the proposed adjustment, the high placebo effect from the esketamine nasal spray trial underestimates the true value of esketamine nasal spray.

Table 5-3 Remission and Response risk from the literature

Study	4-Week Remission Risk	4-Week Response Risk
Kamijima et al. (2013) <sup>12</sup>	14.4%	16.9%
Bakim et al. (2012) <sup>13</sup>	8.3%	16.7%
Berman et al. (2007) <sup>14</sup>	10.8%	15.9%
Marcus et al. (2008) <sup>15</sup>	13.6%	16.3%
Thase et al. (2015) <sup>16</sup>	11.8%	6.9%
Trivedi et al. (2009) <sup>17</sup>	10.6%	23.1%

### Transition probabilities for Response to Remission (maintenance phase)

#### Esketamine nasal spray plus oral AD

Transition from response to remission for esketamine nasal spray plus oral AD were derived from SUSTAIN-1<sup>(12)</sup>, as it represents the best data source for the long-term effects of esketamine nasal spray plus oral AD.

- Response to remission transition probability for the esketamine nasal spray plus oral AD arm: 0.199

This analysis starts with patients who are "stable responders" at the beginning of the maintenance phase in SUSTAIN-1; these patients are followed over time to identify those who had a MADRS  $\leq 12$  for at least three of the last four weeks (three out of any four consecutive weeks during the follow-up). Any patient who successfully achieved this threshold is then counted as making the transition from response to remission, to estimate the rate (using Poisson regression analysis).

Note that from the stable responders' group, those who had MADRS total score  $\leq 12$  at baseline and also have 2 more MADRS total score  $\leq 12$  during the first 3 post baseline visits, satisfy the definition of remitters at baseline and are excluded from the analysis.

Table 5-4 Response to Remission probabilities

Treatment	Mean (remission/ person days)	4 -week probability
ESK + oral AD	0.007937	0.199

To fit the economic model (4-week cycle length), Janssen converted the daily rate to a 4-week probability using the formula below:

$$1 - \text{EXP}(-0.007937 * 365.25 / (365.25 / 7) * 4) = 0.199 \text{ [Example for esketamine]}$$

#### Oral AD

For the comparative arm, SUSTAIN-1 is not an appropriate data source due to the study design. Instead in the base case the STAR\*D<sub>(13)</sub> trial is used, as it provides data on the durability of oral AD response and hence appropriate to inform the longer-term outcomes.

- Response to remission transition probability for oral AD: 0.124

### *Transition probabilities for Loss of Response (maintenance phase)*

#### **Esketamine nasal spray plus oral AD**

Loss of response is the transition from response to MDE and for esketamine nasal spray plus oral AD data was derived from SUSTAIN-1.

- Loss of response transition probability for the esketamine nasal spray plus oral AD arm during maintenance phase: 0.042

Loss of response rate was based on those patients who were 'stable responders' at the beginning of the maintenance phase in SUSTAIN-1. All 'stable responders' who relapsed during the trial's full follow-up were counted for the calculation of the loss of response rates. The statistical analyses were based on counting the number of relapses over the total patient follow-up (in days), from the start of maintenance to a relapse event, or censoring.

*Table 5-5 Loss of Response probabilities*

Treatment	Mean Rate (weekly)	4 -week probability
ESK + oral AD	0.01071	0.042

Standard methodology was used to convert to 4-week probabilities.

#### **Oral AD**

The STAR\*D data was used as source for loss of response risk in the comparative arm.

- Loss of response transition probability for the oral AD during maintenance phase: 0.224

In STAR\*D, patients were followed through up to four lines of oral AD treatment for both MDD and TRD. Step 3 refers to patients who have had two oral AD treatment failures, (corresponding to first line TRD). Step 4 refers to patients who have had three treatment failures (second line TRD). For the oral AD loss of response transition, Kaplan-Meier plots for relapse during follow-up of patients who entered the follow-up phase while not in remission after an average of 14 weeks (but had adequately benefited from acute treatment) were digitized. An exponential distribution was fitted to the data using published methodology (39).(39). The mean of the fitted exponential distribution was used to inform the model. The 4-week loss of response risk for Step 3 (two treatment failures) was estimated as 22.2%, and 22.8% for Step 4 (three treatment failures).

A weighted average between Step 3 and 4 was used based on data from SUSTAIN-1. At baseline in SUSTAIN-1, 59% of patients had had two previous treatment failures (equivalent to Step 3), while 41% of patients had had three or more previous failures (equivalent to Step 4). This distribution of patients by previous treatment failures was combined with the relapse rates from STAR\*D (Step 3 and Step 4) to calculate a weighted average 4-week loss of response rate of 22.4% for oral ADs which was deemed to be reflective of rates seen in clinical practice.

### **Alternative data sources for Loss of Response transition rates**

An alternative source for the loss of response transition rate is SUSTAIN-1, but as highlighted above, this study may not be the best source, since patients have previously been treated successfully with esketamine nasal spray plus oral AD.

- Loss of response transition probability for the placebo nasal spray plus oral AD arm during maintenance phase: 0.149

### **Transition probabilities for Relapse (maintenance phase)**

#### **Esketamine nasal spray plus oral AD**

Relapse is the transition from remission to MDE and for esketamine nasal spray plus oral AD data was derived from SUSTAIN-1.

- Relapse transition probability for the esketamine nasal spray plus oral AD arm during maintenance phase: 0.056

The relapse rate for esketamine nasal spray plus oral AD was based on those patients who are 'stable remitters' at the beginning of the maintenance phase in SUSTAIN-1 (following the acute phase of 4 weeks acute plus the optimization phase of 12 weeks). Data on relapse were only collected once patients enter SUSTAIN-1. Thus, relapse was not evaluated during the optimization phase and instead it was assumed that the relapse rate in this phase is equal to the observed relapse rate in SUSTAIN-1 from start of the study to week 24 (i.e. relapses before reaching the recovery health state). All 'stable remitters' who relapsed during the first 24 weeks of maintenance were counted for the calculation of the relapse rates.

Table 5-6 Relapse probabilities

Treatment	Mean Relapse Rate (weekly)	4 -week probability
ESK + oral AD	0.01432	0.056

Standard methodology was used to convert to 4-week probabilities.

#### **Oral AD**

The STAR\*D trial was again used as source for the relapse rates for the comparative arm<sub>3</sub>. Using the same methodology as described above but applied to the Kaplan-Meier plot for relapse during follow-up phase for participants who entered follow-up phase in remission, 4-week relapse risks for Step 3 and 4 were estimated to be 6.8% and 12.8%, respectively. Using the SUSTAIN-1 distributions of two (59%) and three or more (41%) failures, a weighted average relapse risk for oral AD was estimated to be 9.2%.

- Relapse transition probability for the oral AD during maintenance phase: 0.092

Relapse risks for oral AD were derived from the STAR\*D trial data<sup>3</sup>. Kaplan-Meier plot for relapse during follow-up phase for participants who entered follow-up phase not in remission (but had adequately benefited from acute treatment) were digitized and an exponential distribution was fitted to the data, using published methodology (39).(39). The 4-week relapse risks for Step 3 and 4 were estimated to be 22.2% and 22.8%, respectively.

### **Alternative data sources for Relapse transition rates**

An alternative data source for the relapse transition rate is SUSTAIN-1 but as highlighted above, this study may not be the best source for this transition rate, since patients have previously been treated successfully with esketamine nasal spray plus oral AD.

- Relapse transition probability for the placebo nasal spray plus oral AD arm during maintenance phase: 0.123

### *Transition probabilities for Recurrence (maintenance phase)*

Recurrence is the transition from recovery to MDE and indicates a new depressive episode, were the same pooled rate from SUSTAIN-1 was applied to both treatment arms.

- Pooled relapse transition probability during recurrence phase: 0.029

Recurrence rates were based on those patients who are ‘stable remitters’ at the beginning of the maintenance phase (SUSTAIN-1) and who relapsed after 24 weeks of maintenance treatment (equal 36 weeks post-acute treatment, defined as recovery). The analysis counts the number of relapses over the total patient follow-up, from week 25 to relapse or censoring. The pooled data is the relapse rates observed in SUSTAIN-1 after 24 weeks of maintenance treatment for both treatment arms.

Table 5-7 Recurrence Probabilities from SUSTAIN-1

Treatment	Mean Relapse Rate (weekly)	4 -week probability
Esketamine nasal spray plus oral AD	0.006142	
Placebo nasal spray plus oral AD	0.009056	
Pooled	0.0073	0.029

Standard methodology was used to convert to 4-week probabilities.

The pooled rate was used in the base case, i.e. with the assumption that the recurrence rate after the 24-week maintenance treatment was the same between the treatment arms. This a conservative assumption as no clinical benefit was assumed for esketamine nasal spray plus oral AD compared to oral AD in the

recovery health state. For patients on esketamine nasal spray plus oral AD, the risk of recurrence stays the same after stopping treatment with esketamine nasal spray as they continue on oral AD for recurrence prevention.

### Subsequent treatment

For subsequent treatment, the model includes up to five treatment options for which their market share can be defined Table 9. The model uses the market shares to calculate weighted average inputs for the transitions during the subsequent treatment phase. Currently it is assumed that all patients receive the same treatment mix of oral ADs.

Table 5-8 Subsequent treatment mix

Comparator	Market Share
Subsequent treatment mix of Oral ADs	100%

Table 10 shows the efficacy estimates for the oral ADs defined in the subsequent treatment. Efficacy for the oral ADs used as subsequent treatment were sourced from Edwards et al (14), which is a meta-analysis reviewing depression treatments such as lithium and antipsychotics. This is an appropriate source for the efficacy rate in this population, as these treatments are recommended in Norwegian guidelines and used in clinical practice (40).

Risks from this source for response discontinue, remission discontinue, relapse from response discontinue, relapse from remission discontinue were used to inform response, remission, loss of response, and relapse for this model, respectively. Standard methodology was used to convert 2-month risks to 4-week risks.

Table 5-9 Health State transition probabilities- subsequent treatment mix

Treatment	Response†*	Remission†	Loss of Response†	Relapse†
Subsequent treatment mix of Oral ADs	0.008	0.004	0.104	0.042

†Per four-week cycle

\*Response minus remission

### Treatment Discontinuation

The risk of discontinuation per cycle for the base case treatments are shown in Table 5-10.

Table 5-10 Discontinuation Risk- Base case treatments

Comparator	Acute		Maintenance Week 5-8		Maintenance in Response/Remission		Recovery	
	Risk	SE	Risk	SE	Risk	SE	Risk*	SE
ESK + oral AD	0.000	0.000	0.017	0.004	0.017	0.004	0.249	0.062
Oral AD	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

\*Based on assumptions

The following assumptions were used for the discontinuation rates:

- Acute phase: no discontinuation was allowed for any of the treatment arms
  - After the acute phase (4 weeks of treatment), it is assumed that 30% of the patients discontinue esketamine nasal spray due to non-response (TRANSFORM-2)
- Maintenance phase:
  - Discontinuation for any reason: an exponential distribution was fitted to pooled data from SUSTAIN-1 of stable responders and stable remitter on discontinuation for any reason with relapse as censoring events. The estimated 4-week risk was 1.69% (20% annually).
  - Discontinuation due to recovery: in the base case it was assumed that 70% of the patients discontinue esketamine nasal spray at recovery (after 36 weeks of treatment).
    - It is not possible in the model to have different stopping rules within the same health state, the base case reflects the assumption that the majority of patients will stop after 6-12 months of esketamine nasal spray treatment.
    - The remaining patients gradually discontinue esketamine nasal spray, where 99% stops after 2 years of maintenance treatment (24.9% per cycle). SE was assumed to be 25% of the mean value.

All patients who discontinue esketamine nasal spray remains on oral AD until they experience a recurrence or death.

### **Discontinuation calculations**

The number of patients who discontinue each cycle is calculated by applying the appropriate risk of discontinuation directly to the number of patients in each health state at each cycle:

$ndisc_i = non\ tmt\ cy\ i \times r_i$ , where:

- $i$  is the cycle under consideration.
- $r_i$  is the risk of discontinuation for cycle  $i$ .
- $non\ tmt\ cy\ i$  is the number of patients on treatment at the beginning of cycle  $i$ .
- $ndisc_i$  is the number of patients who discontinue in cycle  $i$ .

In subsequent cycles, cumulative numbers of patients who had discontinued in prior cycle were estimated, while accounting for those who had left the health state because of relapse or death.



## Mortality

Age- and gender-specific all-cause mortality risks for the general population were obtained from Statistics Norway - Period life table for 2018. Suicide-related mortality risk is presented in Table 5-11 is sourced from Bergfeld et al. (22).

Table 5-11 Suicide-related Mortality Risk

Health State	Annual Rate of Completed Suicide	SE	Source
MDE	0.0047	0.00118	Bergfeld et al. <sup>22</sup>
Response	0.00235	0.00059	Assumption*
Remission	0.0	0.0	—
Recovery	0.0	0.0	—

\*Assumed to be half of the rate for the MDE health state

### Mortality calculations

The risk is applied to the number of patients alive at the beginning of the cycle in each health state:

$n_{death\ cycle\ i} = n_{alive\ cycle\ i} \times p_{death}$ , where:

- $i$  is the cycle under consideration
- $n_{death\ cycle\ i}$  is the number of patients that die during cycle  $i$
- $n_{alive\ cycle\ i}$  is the number of patients alive at the beginning of cycle  $i$
- $p_{death} = 1 - e^{Ln(1 - p_{age} - p_{suicide})}$  is the combined all-cause and suicide mortality risk
- $p_{age}$  is the all-cause mortality risk at a given age
- $p_{suicide}$  is the suicide-related mortality risk

At the beginning of the model, the mortality risk for the baseline age of the cohort (also a user input) is used. For example, if the model starting age is 46 years, the all-cause mortality risk during Year 1 would be that of a 46-year old from the weighted all-cause mortality risk table; during Year 2 it would be that of a 47-year old, and so on. The additional mortality from suicide is also explicitly modeled and is added on top of the all-cause mortality.

## APPENDIKS 4: VURDERING AV VEDVARENDE NYTTEVEKTER UTOVER AKUTT FASE

---

Beskrivelsen under er Janssen sin argumentasjon for at HRQoL målt i den akutte fasen (TRANSFORM-2 og 3) vedvarer under vedlikeholdsbehandling.

*“Initially, it is important to note that the definitions for remission and recovery are as follows:*

- > **Remission:** *Remission is defined as a period during which the patient is either symptom-free or has only minimal symptoms.*
- > **Recovery:** *Recovery from the current episode is declared based upon clinical judgment that the current episode has ended. The achievement of recovery from the current episode entails an extended time, e.g. for 4-12 consecutive months following the achievement of remission as suggested by current European treatment guidelines, during which the patient has minimal to no depressive symptoms.*
- >

*These two health states are similar since the background for recovery is consecutive remission. The utility score for remission used in the Norwegian model, is calculated from those patients in remission at the end of the 4 week induction phase of TRANSFORM 2 (=0.866 (UK tariffs)). It is further assumed that if patients stay in remission the utility score will remain unchanged, for this reason the remission utility score from TRANSFORM 2 is also used for the remission state beyond the 4 week induction phase.*

*Utility scores for remission from the longer term study SUSTAIN 1 were not used in Norwegian HTA, since the randomised withdrawal, event driven design of the trial were considered not appropriate for calculating utility. However, we have done analyses of the utility score for patients who were in stable remission at the beginning of the maintenance phase of SUSTAIN 1 (16 weeks ESK treatment (4 weeks induction + 12 weeks optimisation)). From this analysis we found these patients to have a value of [REDACTED]*

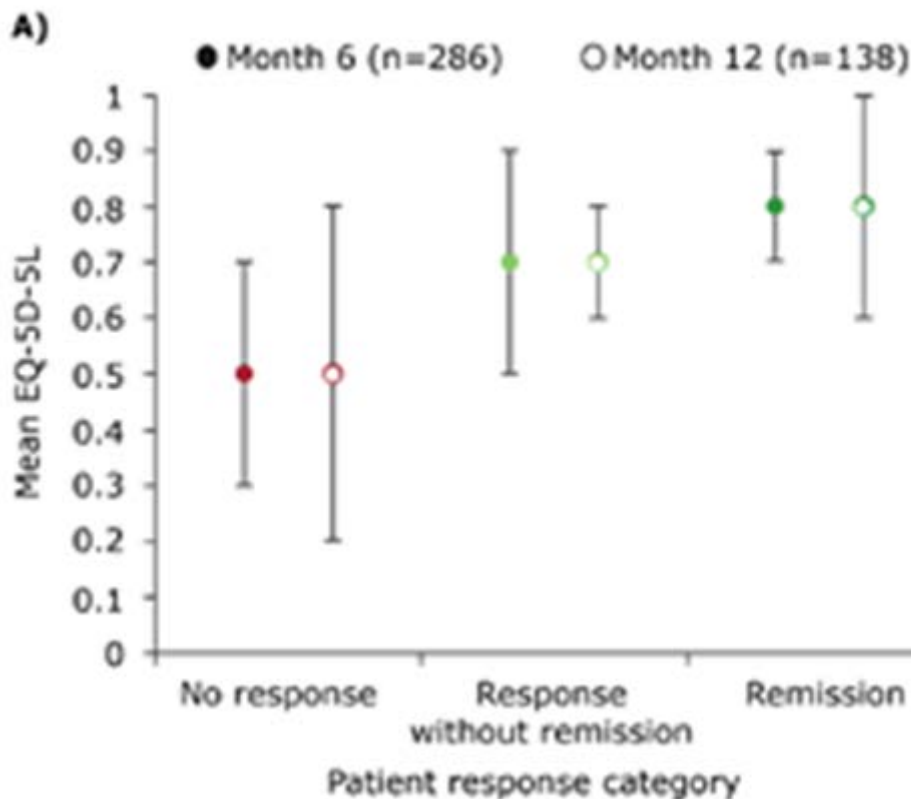
*[REDACTED] which is reflective of the patients remaining in remission, since patients who relapsed during maintenance stopped the trial (and did not continue further in maintenance). Table below show that the utility scores over time for stable remitters who did not relapse from SUSTAIN 1 are maintained. Where week 0-24 represents remission and Week 25+ represents recovery (also using Canadian tariffs). See table below:*

Label	Utility Estimate	Standard Error	Lower	Upper
Week 0-24				
Week 25+				

*It can be noted that the utility scores from SUSTAIN-1 shown in table above (using Canadian tariffs) is higher than the ones we have used for the base case model from the acute phase trial TRANSFORM 2.*

*New data from a recently completed prospective European cohort study [2] in TRD patients can help further inform the utility values for the MDD health states in the longer term. Please find attached a poster presentation of this study, presented at last months congress at the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP). ECNP is a pan-European, non-profit scientific association that serves to exchange and promote research in the field of neuropsychopharmacology.*

*Similar to TRANSFORM 2 baseline was when patients had not responded to at least 2 AD treatments, so representative of the MDE health state. The baseline EQ-5D-5L scores for this cohort of 411 European MDD patients, and TRANSFORM 2 are very similar (0.41 and 0.417 respectively). The European cohort also informs long term values and demonstrated utility scores for patients in remission of 0.84 for both 6 and 12 months respectively, which are very similar to utility score for remission used on our model (0.864). Please see figure below from the attached poster presentation. This European study shows that patients are able to maintain a stable HRQoL measured by EQ-5D-5L over time as long as they stay in remission, illustrated by the stability between 6 and 12 months mean EQ-5D-5L.*

**Figure 3: Treatment outcomes over time**

The utility scores for MDE and remission are shown to be similar in both clinical trials and prospective data using similar patients to TRANSFORM 2. The level of utility in remission from TRANSFORM 2 and from the prospective European cohort study is similar to the utility score in the general population in Norway. Using the mean age from the model (46 years) and compare to the general population with the same age we do not see a significant difference in utility (0,866 vs. 0,846) [1]. The assumption is that moderate to severe patients with at least 2 prior failures on AD treatments, would have the similar utility when in remission/recovery as the general population. These are patients that are in remission or have recovered from their disease and why would they not have a utility score similar to the general population? It could even be argued that it would be slightly higher for these patients, since they have been moderate to severe depressed over a longer period of time and finally reach remission.”

[1]<https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2005.2020.pdf> (page 63).

[2] NEMO study is a non-interventional study designed to collect real world data on the characteristics of patients with treatment-resistant depression (TRD), current treatment patterns, clinical outcomes and healthcare resources utilization. Data from the study will contribute to a better understanding of social and economic burdens in the management of TRD and will help to guide the development of future treatment strategies for this serious and disabling condition. Results of the study will be presented at the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) and International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) conferences in 2020.

## VEDLEGG: KOMMENTARER FRA JANSSEN-CILAG

---

### ID2019\_116 Spravato (esketamin) Behandling ved behandlingsresistent depresjon

Depressive lidelser er forbundet med betydelig sykkelighet, dødelighet, invalidisering og lidelse for pasienter og deres pårørende<sup>23</sup>. En rapport fra Folkehelseinstituttet og Helsedirektoratet (2017)<sup>24</sup> viser at mentale lidelser står for den høyeste samfunnsøkonomiske kostnaden av alle lidelser i Norge<sup>25,26</sup>. Det totale samfunnsøkonomiske tapet for mentale lidelser er 82 milliarder NOK per år, ca. 40 milliarder NOK knyttes til depresjon alene<sup>24</sup>. Dette viser et stort behov for tiltak som kan bedre utsiktene for disse pasientene. SPRAVATO (esketamin) nesespray er et nytt behandlingsalternativ som virker på en annen måte enn eksisterende behandlinger godkjent for moderat til alvorlig depresjon. Spravato er den første nye aktive virkningsmekanismen innenfor dette feltet på 30 år.

Janssen ønsker i det videre å belyse følgende:

Når det gjelder sykdommens alvorlighet mener Janssen at det er en vesentlig svakhet ved SLV sin beregning at alvorligheten er estimert ut ifra livslengden til pasienter med *depresjon*, og ikke *behandlingsresistent depresjon* som er en betydelig mer alvorlig tilstand med dokumentert høyere dødelighet. Dette indikerer at det absolutte prognosetapet som SLV oppgir i rapporten er underestimert.

SLVs alvorlighetsberegninger angir at pasienter som behandles med orale AD har et absolutt prognosetap på ca 6,2-12,6 QALY, beregnet på bakgrunn av livslengden til pasienter med *depresjon*. En omfattende svensk studie av omlag 120 000 personer med *depresjon*, inkludert hele 15 000 personer med *behandlingsresistent depresjon* viste en signifikant overdødelighet hos sistnevnte gruppe<sup>27</sup>. Studien viste 35 % (HR 1.35; 95% CI: 1.21-1.50) høyere dødelighet hos personer med *behandlingsresistent depresjon* sammenlignet med personer med *depresjon*. I studien var overdødeligheten særlig høyere som følge av selvmord og ulykker blant de som hadde behandlingsresistent depresjon.

SLV har valgt en konservativ tilnærming når det kommer til administrasjonskostnader. Pasientene kan oppleve bivirkninger på esketamin og skal derfor monitoreres etter administrasjon. Bivirkninger er i hovedsak forbigående og studier har vist at de aller fleste pasienter er klare for å reise hjem 90 minutter å ha mottatt legemiddelet. SLV antar at hver pasient vil legge beslag på en spesialsykepleier (1:1), og legger derfor til grunn en administrasjonskostnad på 3700 kroner, noe som påvirker kostnadseffektiviteten betydelig i negativ retning. SLV anfører dog at en slik praksis kan tenkes å endre seg over tid når man har mer erfaring med behandling med esketamin og dersom praktiske forholdene ligger til rette for det. Dette kan bidra til å bedre kostnadseffektiviteten over tid når flere pasienter får behandling samtidig og nye rutiner er etablert. Denne antagelsen støtter Janssen fullt ut. Samtidig mener Janssen at

---

<sup>23</sup> Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon

<sup>24</sup> Kinge, J.M., et al., Economic losses and burden of disease by medical conditions in Norway. Health Policy, 2017. 121(6)

<sup>25</sup> [nhi.no/sykdommer/psykisk-helse/depresjon/depresjon-forekomst/](https://nhi.no/sykdommer/psykisk-helse/depresjon/depresjon-forekomst/)

<sup>26</sup> [forskning.no/angst-eu-norges-forskningsrad/angst-og-depresjon-koster-mest/570433](https://forskning.no/angst-eu-norges-forskningsrad/angst-og-depresjon-koster-mest/570433)

<sup>27</sup> Reutfors J, et al. Mortality in treatment-resistant unipolar depression: A register-based cohort study in Sweden. Journal of affective disorders. 2018;238:674-679

den sannsynlige effektiviseringen som SLV påpeker vil føre til betydelig reduksjon i monitoreringskostnad og at dette følgelig burde vært reflektert i større grad i både det helseøkonomiske resultatet og i budsjettkonsekvensanalysen.

I tidligere metodevurderinger for legemidler med sammenlignbare monitoreringsprosedyrer har SLV lagt til grunn en betydelig lavere monitoreringskostnad. For et legemiddel til behandling av schizofreni der pasientene skal monitoreres i 3 timer, ble kostnaden vurdert til omlag 1660 kroner<sup>28</sup>. Appliserer man denne monitoreringskostnaden til esketamin gir det en betydelig nedgang i IKER fra 740K NOK til 517K NOK.

SLV har valgt å ikke justere for den antatt høye placeboeffekten i kontrollarmen. Janssen mener det er flere grunner til å tro at placeboeffekten i kontrollarmen er høy. Blant annet fordi pasientene i studiens kontrollarm hadde vesentlig hyppigere kontakt med helsepersonell i studien enn hva som kan forventes i klinisk praksis. Det samme kan ikke sies om pasientene som fikk esketamin, der studieprotokollen følger SPC. Hyppig kontakt med helsepersonell vil kunne gi en følelse av oppmerksomhet og omsorg som påvirker studieresultatet. Denne effekten er særlig viktig å forholde seg til i studier på denne pasientgruppen. En høy placeboeffekt for kontrollarmen tydeliggjøres også av at andelen som oppnår respons og remisjon i kontrollarmen er høyere enn det man har sett i andre tilsvarende studier. Det kan argumenteres for at placeboeffekten i kontrollarmen forsterkes av at pasientene mottok placebo neseppray, noe som for enkelte ga seg utslag i at de fikk dissosiasjonssymptomer (målt CADSS). Janssen mener at SLV sitt valg om å totalt se bort fra alle justeringer av placeboeffekten underestimerer den plausible mereffekten av esketamine, som igjen gir seg utslag i dårligere kostnadseffektivitet.

SLV har vurdert at det ikke er hensiktsmessig å inkludere eventuell fare for misbruk i den helseøkonomiske modellen. Janssen støtter dette da potensialet for misbruk, feil bruk og avvikende bruk av esketamin neseppray er minimal som følge av at administrasjon finner sted under tilsyn av helsepersonell.

I SLV sin vurdering nevnes det at det er vanskelig å overføre studieresultatene til forventet effekt i norsk klinisk praksis, fordi pasienter i norsk klinisk praksis vil være sykere enn pasientene i studiene, ettersom pasienter med komorbiditeter ble ekskludert. Man kan anta at pasientene i den kliniske hverdagen har en mer sammensatt sykdom grunnet komorbiditeter, men pasienter i studieprogrammet var vel så syke og deprimerte/behandlingsresistente som de i den kliniske hverdagen. Alvorlighetsgraden hos pasienter i studieprogrammet målt i MADRS<sup>29</sup> varierte alt fra 34 til over 37 i snitt – altså tyder dette på alvorlige til svært alvorlige deprimerte pasienter.

Vedrørende strukturert psykologisk behandling, skriver SLV at slike kostnader ikke er inkludert og at alle relevante kostnader ved behandling skal inkluderes. Janssen mener at å inkludere disse kostnadene i analysen ikke vil utgjøre noen forskjell i de to armene i modellen, da dette bør være et tilbud til pasientene uavhengig av medikamentell behandling. I følge norske retningslinjer for behandling av depresjon<sup>30</sup> skal «psykologisk behandling være en del av behandling av pasienter med moderat til alvorlig depresjon enten de utelukkende behandles med denne formen eller om pasientene er i medikamentell behandling». Retningslinjene indikerer her at strukturert psykologisk behandling vil kunne tilbys begge behandlingsarmer, da også til esketamin pasienter. Det er derfor rimelig å anta at en eventuell mereffekt og merkostnad av strukturert psykologisk behandling utlignes i en helseøkonomisk modell og ikke vil påvirke resultatet nevneverdig.

---

<sup>28</sup> [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/Z/Zypadhera\\_schizofreni\\_2009.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/Z/Zypadhera_schizofreni_2009.pdf)

<sup>29</sup> MADRS Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale – instrument som måler intensitet og frekvens av depresjon.

<sup>30</sup> IS-1561 Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten (Helsedirektoratet, 2009)

Som vist innledningsvis er moderat til alvorlig depresjon en sykdom som medfører store samfunnsøkonomiske kostnader. Det er derfor behov for effektiv behandling som kan bidra til å gi pasientene hverdagen tilbake og redusere den samfunnsøkonomiske belastningen. Selv om SLV ikke vurderer samfunnsperspektivet i sine helseøkonomiske analyser, er det likevel riktig å opplyse om at Janssens egne helseøkonomiske analyser viser at esketamin vil kunne representere en betydelig besparelse for samfunnet som følge av at pasienter blir friske, tar tilbake hverdagen og kan fortsette å være produktive.

Til sist, SLV mener at det stor usikkerhet knyttet til den helseøkonomiske analysen. Janssen ønsker å påpeke at myndighetene i Sverige (TLV) samt i Skotland (SMC) har valgt å innvilge refusjon for esketamin basert på den samme helseøkonomiske modellen som er vurdert i Norge.